

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**ADHERENCIA A TRATAMIENTOS  
ANTIRRETROVIRALES SIMPLES EN UNA O DOS  
TOMAS DIARIAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Marina Sánchez Cuervo**

Directoras:

**Teresa Bermejo Vicedo  
M. Emilia Carretero Accame**

**Madrid, 2010**

ISBN: 978-84-693-7732-1

© **Marina Sánchez Cuervo, 2010**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacología**



**ADHERENCIA A TRATAMIENTOS  
ANTIRRETROVIRALES SIMPLES EN UNA O DOS  
TOMAS DIARIAS**

**Tesis doctoral** que, para optar al grado de Doctora en Farmacia presenta

**Dña. Marina Sánchez Cuervo**

Madrid, 17 de Febrero de 2010

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacología**

Dra. Dña. M<sup>a</sup> Teresa Bermejo Vicedo, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid y Dra. Dña M<sup>a</sup> Emilia Carretero Accame, Profesor Titular de Farmacología en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

**CERTIFICAN:**

Que la Tesis Doctoral que lleva por título “Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias”, realizada por la licenciada Dña. Marina Sánchez Cuervo, bajo nuestra dirección, reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid, a 17 de Febrero de 2010.

Dra. Teresa Bermejo Vicedo

Dra. M. Emilia Carretero Accame

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Dña. M<sup>a</sup> Teresa Bermejo Vicedo, por aceptar la dirección de esta Tesis Doctoral y acompañarme durante todo el proceso. Mi más sincero agradecimiento por haber conducido mi crecimiento profesional, desde mis primeras andanzas en el periodo de residencia hasta la actualidad. Gracias por la confianza depositada en mí, por las enseñanzas continuas, por el apoyo profesional y personal en todos los momentos que lo he necesitado. Gracias por creer en mí durante todo este tiempo.

A la Dra. Dña. M<sup>a</sup> Emilia Carretero Accame, por haber aceptado la tutoría de esta Tesis. Gracias por su generosa disponibilidad, por su ayuda y por su colaboración en la misma.

Al Servicio de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal, en especial a D. Alfonso Muriel, por ayudarme, con su disponibilidad y entusiasmo, en el diseño inicial y en el análisis estadístico de esta Tesis.

A la Dra. Dña. M<sup>a</sup> Jesús Pérez-Elías, Médico Especialista del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal, por haber aceptado participar en esta investigación y por su inestimable colaboración durante la recogida de los datos.

A D. Miguel Ángel Rodríguez Sagrado, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria del Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal. Gracias por introducirme en este apasionante mundo, por enseñarme las bases sobre las que construir esta investigación, por su disponibilidad y colaboración durante toda la Tesis y por sus aportaciones al texto final. Gracias por su valiosa ayuda.

A todos los miembros del Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal, por su apoyo, su colaboración, su cariño y amistad. Gracias en especial a mis compañeros Farmacéuticos, por todo lo que cada uno de ellos me ha enseñado en estos años, tanto en el aspecto humano como en el profesional. Gracias por ayudarme en diferentes momentos de esta investigación y por apoyarme cada día.

A los pacientes que generosamente accedieron a participar en este estudio, a los que nos debemos y que son la razón última de nuestra labor profesional. Mi agradecimiento más sincero. Sin su colaboración no habría sido posible la realización de esta Tesis.

A mis amigos, por ser las luces que me guían a casa cuando me pierdo, por estar siempre a mi lado, apoyándome, reavivando mi ilusión, mi esperanza y mi alegría. Gracias por compartir vuestra vida conmigo.

A toda mi familia, por su soporte y su cariño. Gracias por transmitirme vuestra ilusión y orgullo durante todo el proceso de realización de esta Tesis.

A mi madre, por su apoyo incondicional y su amor.

A mi padre, por su entusiasmo y confianza, por ser mi guía y mi ejemplo, por ayudarme a crecer... por enseñarme a vivir... GRACIAS.

## **DEDICATORIA**

*A mi padre*

## ABREVIATURAS

3TC: lamivudina

ABC: abacavir

ADVP: adictos a droga vía parenteral

APV: amprenavir

ARN: ácido ribonucleico

ARNm: ácido ribonucleico mensajero

ADN: ácido desoxirribonucleico

ATV: atazanavir

ATV/r: atazanavir/ritonavir

AZT: zidovudina

BID: dos veces al día, del latín *bis in die*

CDC: *Centers for Disease Control and Prevention*

CI: cociente inhibitorio

CI50: concentración inhibitoria 50

CI90: concentración inhibitoria 90

CI95: concentración inhibitoria 95

Cmin: concentración valle

Cmax: concentración pico

CMV: citomegalovirus

CVP: carga viral plasmática

d4T: estavudina

ddC: zalcitabina

ddI: didanosina

DRV: darunavir

DRV/r: darunavir/ritonavir

EDEM: *Electronic Drug Exposure Monitor*

EFV: efavirenz

ELISA: análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas

EMA: Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos

ETR: etravirina

FDA: *US Food and Drug Administration*

FPV: fosamprenavir

FPV/r: fosamprenavir/ritonavir

FTC: emtricitabina

GEEMA: Grupo Español para el Estudio Multifactorial de la Adherencia

GESIDA: Grupo de Estudio del SIDA

HAART: *Highly Active Antiretroviral Therapy*

IDV: indinavir

IDV/r: indinavir/ritonavir

IP: inhibidor de la proteasa

IP/r: inhibidor de la proteasa/ritonavir

ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleosídicos

ITIANt: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótido

ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos

LCR: líquido cefalorraquídeo

LPV/r: lopinavir/ritonavir

MEMS: *Medication Event Monitoring System*

MVC: maraviroc

NFV: nelfinavir

NVP: nevirapina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PNS: Plan Nacional sobre el SIDA

PROSEREME: Programa Selectivo de Revisión de Medicamentos

QD: una vez al día, del latín *quaque die*

RTG: raltegravir

RTV: ritonavir

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

SERMAS: Servicio Madrileño de Salud

SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

SMAQ: *Simplified Medication Adherence Questionnaire*

SQV: saquinavir

SQV/r: saquinavir/ritonavir

T-20: enfuvirtida



TAR: Tratamiento Antirretroviral

TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad

TDF: tenofovir disoproxil fumarato

TID: tres veces al día, del latín *ter in die*

TPV: tipranavir

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VLTH: virus linfotrópico de células T humano

# ***Índice***

## **ÍNDICE**

<b>I.- INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>16</b>
<b>II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>21</b>
<b>II.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana y SIDA .....</b>	<b>21</b>
II.1.1. Etiopatogenia .....	21
II.1.2. Diagnóstico y seguimiento.....	26
II.1.3. Epidemiología .....	31
<b>II.2. Tratamiento de la infección por VIH.....</b>	<b>33</b>
II.2.1. Medidas iniciales .....	33
II.2.2. Farmacología del tratamiento antirretroviral .....	33
II.2.2.1. <i>Inhibidores de la transcriptasa inversa</i> .....	33
II.2.2.2. <i>Inhibidores de la proteasa</i> .....	40
II.2.2.3. <i>Inhibidores de la fusión</i> .....	44
II.2.2.4. <i>Inhibidores del co-receptor CCR5</i> .....	44
II.2.2.5. <i>Inhibidores de la integrasa</i> .....	45
II.2.3. Estrategias actuales de tratamiento antirretroviral.....	47
<b>II.3. Adherencia al tratamiento antirretroviral.....</b>	<b>54</b>
II.3.1. Definición e importancia de la adherencia al tratamiento antirretroviral ....	54
II.3.2. Factores que influyen en la adherencia .....	57
II.3.2.1. <i>Factores relacionados con el paciente</i> .....	57
II.3.2.2. <i>Factores relacionados con la enfermedad</i> .....	58
II.3.2.3. <i>Factores relacionados con el régimen terapéutico</i> .....	58
II.3.2.4. <i>Factores relacionados con el entorno asistencial</i> .....	59
II.3.3. Métodos para valorar la adherencia .....	59
II.3.3.1. <i>Métodos directos</i> .....	59
II.3.3.2. <i>Métodos indirectos</i> .....	60
II.3.3.2.a. <i>Valoración del profesional sanitario</i> .....	60
II.3.3.2.b. <i>Sistemas de control electrónico</i> .....	61
II.3.3.2.c. <i>Recuentos de medicación</i> .....	61
II.3.3.2.d. <i>Registros de dispensación</i> .....	62
II.3.3.2.e. <i>Cuestionarios</i> .....	62
II.3.4. Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral .....	63
II.3.4.1. <i>Estrategias de apoyo y ayuda</i> .....	63
II.3.4.2. <i>Estrategias de intervención</i> .....	64
II.3.4.3. <i>Estrategias en la pauta terapéutica</i> .....	65
II.3.4.3.a. <i>Reducción en el número de fármacos tras un tratamiento de inducción</i> .....	66
II.3.4.3.b. <i>Reducción en el número de comprimidos o de dosis</i> .....	66
II.3.4.3.c. <i>Reducción en la frecuencia de dosificación</i> .....	68
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>76</b>
<b>III.1. Entorno asistencial.....</b>	<b>76</b>
<b>III.2. Diseño del estudio.....</b>	<b>79</b>
<b>III.3. Criterios de inclusión y exclusión .....</b>	<b>79</b>
III.3.1. Criterios de inclusión.....	79
III.3.2. Criterios de exclusión .....	80
III.3.3. Clasificación y tratamiento de las pérdidas .....	80
<b>III.4. Estimación del tamaño muestral .....</b>	<b>80</b>
<b>III.5. Desarrollo del estudio .....</b>	<b>81</b>

<b>III.6. Evaluación de la adherencia .....</b>	<b>84</b>
III.6.1. Método A: <i>Medida de la adherencia según los registros de dispensación del Servicio de Farmacia.....</i>	84
III.6.2. Método B: <i>Medida de la adherencia mediante cuestionario .....</i>	86
III.6.3. Combinación de métodos de medida de la adherencia.....	87
<b>III.7. Variables .....</b>	<b>88</b>
<b>III.8. Análisis de datos.....</b>	<b>90</b>
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>94</b>
<b>IV.1. Descripción de la población.....</b>	<b>94</b>
IV.1.1. Población de estudio. Descripción general .....	94
IV.1.2. Características basales de la muestra .....	96
IV.1.3. Características de los regímenes antirretrovirales estudiados .....	104
<b>IV.2. Comparación de la adherencia al TAR entre los grupos de tratamiento</b>	<b>106</b>
<b>IV.3. Influencia de otras variables en la adherencia al TAR: análisis univariante .....</b>	<b>108</b>
IV.3.1. Influencia del número de comprimidos diarios en la adherencia al TAR	108
IV.3.2. Comparación de la adherencia al TAR entre los grupos de tratamiento estratificados por el número de comprimidos diarios.....	108
IV.3.3. Identificación de otras variables relacionadas con el paciente, la enfermedad o el régimen terapéutico asociadas a la adherencia al TAR .....	111
<b>IV.4. Influencia de otras variables en la relación del grupo de tratamiento con la adherencia al TAR: análisis multivariante .....</b>	<b>114</b>
<b>IV.5. Relación entre la adherencia y la eficacia del TAR .....</b>	<b>116</b>
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>120</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>136</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>140</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>178</b>
Anexo I. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.....	179
Anexo II. Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado.....	181
Anexo III. Encuesta del grupo GEEMA.....	186
Anexo IV. Hoja de Recogida de Datos.....	188

## **ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Estructura del VIH-1 .....	22
Figura 2. Ciclo vital del VIH.....	23
Figura 3. Algoritmo para el empleo de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH.....	28
Figura 4. Representación esquemática de la valoración de la adherencia según los registros de dispensación del Servicio de Farmacia .....	85
Figura 5. Representación esquemática del seguimiento de los pacientes.....	94
Figura 6. Evolución de las pérdidas durante los 12 meses de seguimiento en cada grupo de tratamiento .....	95
Figura 7. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio .....	96
Figura 8. Prevalencia de consumo de sustancias tóxicas en toda la población .....	102
Figura 9. Esquemas de tratamiento en el grupo QD.....	104
Figura 10. Número de comprimidos en el grupo QD .....	105
Figura 11. Proporción de pacientes adherentes y no adherentes en el grupo de tratamiento BID .....	106
Figura 12. Proporción de pacientes adherentes y no adherentes en el grupo de tratamiento QD .....	107
Figura 13. Representación gráfica del descriptivo de medias para la CVP.....	118
Figura 14. Representación gráfica del descriptivo de medias para el recuento de linfocitos T CD4+ .....	118

## **ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1. Sistema de clasificación de casos de SIDA de adolescentes y adultos con infección por VIH.....	24
Tabla 2. Cuadros clínicos diagnósticos de SIDA incluidos en la categoría C (CDC, 1993).....	25
Tabla 3. Características farmacológicas de los ITIAN y los ITIANt (I) .....	36
Tabla 4. Características farmacológicas de los ITIAN y los ITIANt (II).....	37
Tabla 5. Características farmacológicas de los ITINAN.....	39
Tabla 6. Características farmacológicas de los inhibidores de la proteasa (I).....	41
Tabla 7. Características farmacológicas de los inhibidores de la proteasa (II) .....	42
Tabla 8. Características farmacológicas de los inhibidores de la proteasa (III) .....	43
Tabla 9. Características farmacológicas de los inhibidores del co-receptor CCR5 e inhibidores de la integrasa .....	46
Tabla 10. Indicaciones del TAR en pacientes con infección por VIH .....	48
Tabla 11. Combinaciones recomendadas del TAR en pacientes con infección por VIH sin terapia previa.....	50
Tabla 12. Combinaciones de segunda línea recomendadas según el TAR de inicio en pacientes con fracaso terapéutico .....	52
Tabla 13. Consideraciones para la administración simultánea de antirretrovirales en pautas QD .....	72
Tabla 14. Fármacos antirretrovirales aprobados en España para la administración QD	74
Tabla 15. Indicadores de Actividad Asistencial del Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Hospital Universitario Ramón y Cajal durante los años 2006-2008 .....	77
Tabla 16. Indicadores de Actividad Asistencial del Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos con Tratamiento Antirretroviral durante los años 2006-2008.....	79
Tabla 17. Cuestionario de adherencia al tratamiento antirretroviral SMAQ.....	87
Tabla 18. Características de los pacientes incluidos en el estudio .....	97
Tabla 19. Historia de tratamiento antirretroviral y características clínicas basales de los pacientes .....	100
Tabla 20. Características del consumo de sustancias tóxicas en cada grupo de tratamiento.....	101
Tabla 21. Resultados de la encuesta en cuanto al apoyo familiar y social de los pacientes de ambos grupos de tratamiento .....	103
Tabla 22. Comparación de la proporción de pacientes adherentes y no adherentes entre los grupos de tratamiento BID y QD .....	107
Tabla 23. Proporción de pacientes adherentes según el número de comprimidos diarios .....	108

Tabla 24. Comparación de la proporción de pacientes adherentes y no adherentes entre los subgrupos de tratamiento: 2 comprimidos al día-BID y 2 comprimidos al día-QD	109
Tabla 25. Comparación de la proporción de pacientes adherentes y no adherentes entre los subgrupos de tratamiento: 2 comprimidos al día-BID y 3 comprimidos al día-QD	110
Tabla 26. Comparación de la proporción de pacientes adherentes y no adherentes entre los subgrupos de tratamiento: 2 comprimidos al día-BID y 4, 5 ó 6 comprimidos al día-QD .....	110
Tabla 27. Resultados del análisis univariante para las variables relacionadas con la adherencia, agrupadas en dos categorías .....	112
Tabla 28. Resultados del análisis multivariante: modelo estimativo final .....	115
Tabla 29. Relación entre la adherencia al TAR y los resultados virológicos en toda la cohorte de pacientes.....	116
Tabla 30. Descriptivo de medias para las variaciones intrasujeto del descenso de la viremia e incremento en el recuento de linfocitos T CD4+ en toda la cohorte de pacientes .....	117
Tabla 31. Descriptivo de medias para las variaciones intrasujeto del descenso de la viremia e incremento en el recuento de linfocitos T CD4+ desglosadas según la adherencia al TAR .....	117

# ***Introducción***



## **I.- INTRODUCCIÓN**

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituye una pandemia y es una de las primeras causas de mortalidad a nivel mundial. Se calcula que existen más de 33 millones de personas infectadas por VIH en el mundo, y aunque gracias a los programas de prevención se ha producido una disminución en el número de nuevos casos, más de 2 millones de personas se infectan cada año, principalmente en África Subsahariana.

La erradicación de la infección por VIH, hoy por hoy, no es posible a corto ni a medio plazo; sin embargo, la aparición en la década de los noventa de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad ha permitido que la enfermedad, irremediablemente mortal hasta entonces, se haya convertido en una enfermedad crónica. La ampliación del acceso al tratamiento está salvando vidas y mejorando la calidad de vida de las personas infectadas. Después de décadas de mortalidad creciente, el número anual de fallecimientos por SIDA en todo el mundo ha disminuido.

La condición indispensable para conseguir la eficacia del tratamiento antirretroviral (TAR) es la adherencia óptima de los pacientes al mismo, que debe ser prácticamente perfecta, de más del 95 % de las tomas en la mayor parte de los casos. Numerosos estudios han demostrado que la falta de adherencia condiciona el fracaso terapéutico. Por ello, la adherencia al TAR sigue siendo un foco de atención de los profesionales sanitarios e investigadores.

El concepto de adherencia ha evolucionado a lo largo de los años, y hoy en día la adherencia incorrecta no es solamente un porcentaje determinado a partir de las dosis de medicación no tomadas. La adherencia a corto y largo plazo es el resultado de un proceso complejo que se desarrolla a través de diferentes etapas: la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento de forma correcta, la motivación para hacerlo, la disposición y entrenamiento de habilidades para realizarlo, la capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan, y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo. En consecuencia,

actualmente la adherencia al TAR es entendida como una actitud del paciente que implica un compromiso con respecto a la medicación prescrita por el médico, con una participación activa en la elección y el mantenimiento del régimen terapéutico. La adherencia al TAR constituye, por tanto, un objetivo complejo que se halla influido por múltiples factores, representando un auténtico desafío para el paciente y para el personal sanitario.

Los factores que influyen en la adherencia al TAR han suscitado múltiples investigaciones, aceptándose hoy en día su clasificación en tres grandes grupos: los relacionados con el individuo, con el tratamiento y con el equipo asistencial y el sistema sanitario. Entre las directrices de los principales organismos reguladores del VIH/SIDA está la de intentar favorecer la adherencia de los pacientes incidiendo en la modificación de sus factores determinantes. Uno de los factores que influye de manera más negativa en la adherencia es el constituido por la complejidad del tratamiento antirretroviral. Por ello, entre las estrategias actuales para mejorar la adherencia al TAR, se recomienda la simplificación de los regímenes terapéuticos e individualización según los hábitos y las necesidades del paciente; de esta forma se intenta conseguir que la toma de medicación constituya una más de las rutinas diarias.

La simplificación del TAR con regímenes de una sola toma diaria (QD) parece presentar ventajas evidentes frente a los regímenes con múltiples administraciones al día, pero su beneficio en la adherencia no está, a día de hoy, completamente demostrado. Múltiples investigaciones han evidenciado que los tratamientos de una toma al día poseen una eficacia similar a los regímenes antirretrovirales múltiples, pero la mayoría de ellas no habían sido diseñadas específicamente para demostrar la relación entre la frecuencia de administración y la adherencia, habiéndose comparado la adherencia entre los distintos regímenes de tratamiento en contadas ocasiones. De esta manera, podríamos afirmar que el hecho de que los tratamientos QD mejoren la adherencia al TAR no ha sido objetivado fehacientemente. Además, es importante considerar que existen pocos estudios comparativos llevados a cabo en la población general, al margen de un ensayo clínico, diseñados para evaluar la diferencia de adherencia entre esquemas de tratamiento en una toma diaria y esquemas de varias

tomas al día, hecho que, por otra parte, también impide evaluar la influencia relativa de la administración única diaria respecto a otros factores que intervienen en la adherencia.

Pese a todas estas consideraciones, la industria farmacéutica y los profesionales sanitarios siguen enfocando sus esfuerzos hacia el diseño de tratamientos que puedan ser administrados una sola vez diaria, mientras que los organismos nacionales e internacionales de estudio del SIDA recomiendan la simplificación a regímenes QD cuando sea posible. Con los fármacos disponibles actualmente en el mercado, el diseño de tratamientos que puedan ser administrados una vez al día es viable en la mayoría de los pacientes, aunque algunas de las combinaciones de antirretrovirales QD todavía están constituidas por un elevado número de comprimidos.

Es necesario, por tanto, investigar si la administración de regímenes antirretrovirales en una única dosis diaria mejora la adherencia respecto a los regímenes múltiples en la práctica clínica diaria, y si esta intervención es suficientemente efectiva para optimizar la adherencia al TAR, superando la influencia de otros factores, como por ejemplo, el número de comprimidos que se ingieran en la toma o los factores relacionados con el individuo o con el equipo asistencial y el sistema sanitario.

Los objetivos que se plantean en este trabajo de Tesis Doctoral están encaminados a profundizar conceptos en esta materia, mediante la formulación de la siguiente hipótesis: “la adherencia al tratamiento antirretroviral mejora cuando se administra en una única toma diaria, independientemente de otros factores que influyen en la adherencia, como el número de comprimidos que se ingieran a la vez”.

El **objetivo principal** de la presente investigación es comparar la adherencia al TAR entre pacientes que toman regímenes de administración única diaria (QD) y aquellos que reciben regímenes de dos tomas diarias (BID) en el Área 4 de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Los **objetivos secundarios** planteados en el estudio son los siguientes:

## **Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias**

---

- Determinar la influencia del número de comprimidos diarios en el grado de adherencia de cada grupo de tratamiento (QD o BID).
- Identificar factores dependientes del paciente, de la enfermedad o del régimen terapéutico asociados al grado de adherencia.
- Determinar la influencia de esos factores, si los hubiera, en la adherencia al TAR.
- Evaluar si existe asociación entre el grado de adherencia y la eficacia del TAR.

# ***Revisión bibliográfica***

## **II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **II.1. Virus de la Inmunodeficiencia Humana y SIDA**

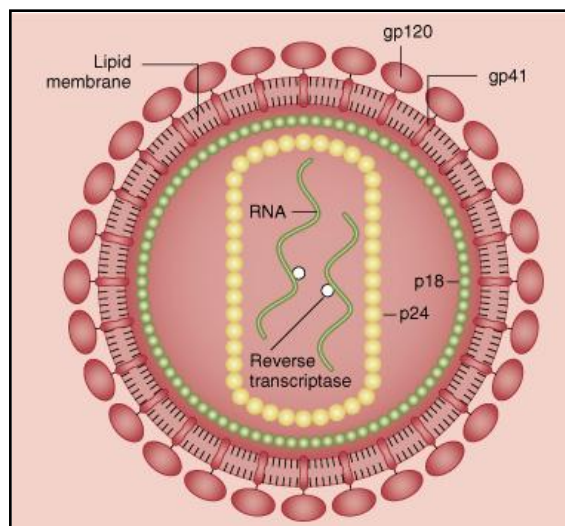
#### **II.1.1. Etiopatogenia**

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) fue reconocido por primera vez en Estados Unidos en 1981, cuando los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) comunicaron la aparición inexplicable de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente denominado *P. carinii*) y de sarcoma de Kaposi en varones homosexuales previamente sanos de Nueva York y Los Ángeles (CDC, 1981a; CDC, 1981b). En pocos meses la enfermedad se comenzó a describir en personas adictas a drogas vía parenteral (ADVP) así como en receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos (CDC, 1982). En 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatías linfáticas, y en 1984 se demostró que dicho virus era el agente causal del SIDA (Fauci & Lane, 2008).

El VIH pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae), dentro de la subfamilia lentivirus. Los cuatro retrovirus humanos conocidos pertenecen a dos grupos: virus linfotrópicos T humanos (VLTH-I y VLTH-II) y virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2, que son virus citopáticos. La causa más frecuente de enfermedad por el virus VIH en todo el mundo es el VIH-1, que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica. El VIH-2 tiene una relación filogenética más estrecha con el virus de la inmunodeficiencia del simio, y ha permanecido confinado a la región de África Occidental hasta hace poco tiempo (Fauci & Lane, 2008). En 1999 se demostró que la infección por el VIH-1 en el hombre es zoonótica y tenía su origen en algunas especies de chimpancés en los que el virus había evolucionado durante siglos (Gao et al., 1999).

El virión del VIH es una estructura icosaédrica provista de numerosas proyecciones externas formadas por las dos proteínas principales de cubierta, la gp120 externa y la gp41 transmembrana (Figura 1). En su interior alberga dos moléculas de ARN

genómico, el enzima transcriptasa inversa, la proteína p18 de la membrana interna (matriz) y la proteína p24 del core (cápside).



**Figura 1. Estructura del VIH-1**

*Fuente:* Fauci & Lane. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Harrison Principios de Medicina Interna, 17ª edición. McGraw-Hill; 2008. Disponible en: <http://www.accessmedicine.com> [consulta: 26-10-2009].

La característica esencial del virus es la transcripción inversa de su ARN genómico a ADN gracias a la actividad del enzima transcriptasa inversa. El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de las proteínas de la superficie del virión a sus receptores en la célula huésped, la molécula CD4 del linfocito T. Tras la unión, la configuración de la envoltura viral se modifica y se produce la fusión con la membrana del linfocito en forma de muelle enrollado a través de la molécula gp41. El ARN genómico del virus pierde su cubierta y se interna en la célula diana. El enzima transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa del ARN genómico a ADN bicatenario, que pasa al núcleo, donde se integra en los cromosomas de la célula huésped mediante otro enzima codificado por el virus, la integrasa. Este provirus puede permanecer de manera inactiva (latente) o manifestar diversos niveles de expresión génica, hasta la producción activa del virus (Fauci & Lane, 2008) (Figura 2).

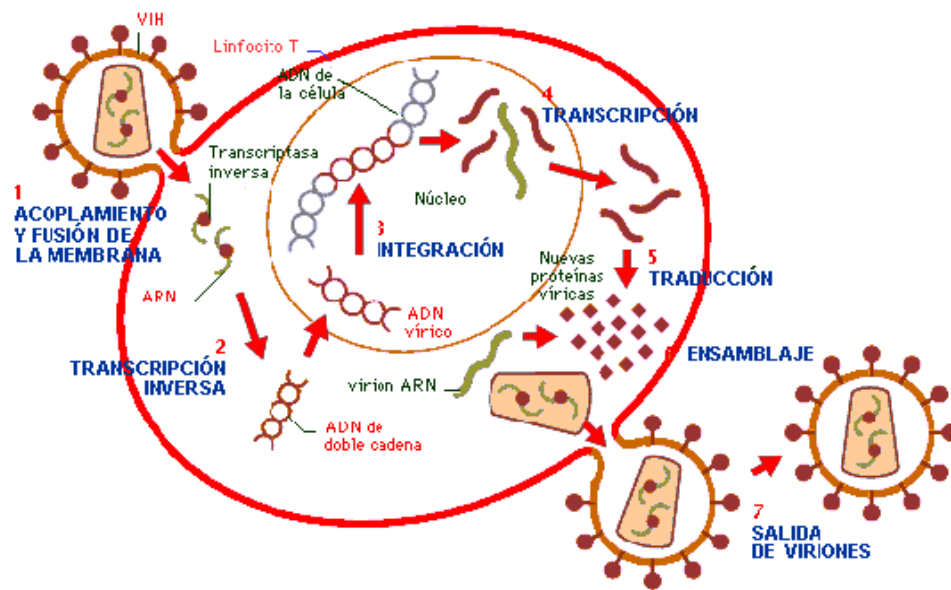


Figura 2. Ciclo vital del VIH

Fuente: Fauci & Lane. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Harrison Principios de Medicina Interna, 17ª edición. McGraw-Hill; 2008. Disponible en: <http://www.accessmedicine.com> [consulta: 26-10-2009].

La activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y virales (Faucy, 1988). Tras la transcripción, el ARNm del VIH es traducido a proteínas en el ribosoma del linfocito, proteínas que se ensamblan en la membrana plasmática de la célula para formar la nueva partícula viral, que incluye enzimas y el ARN genómico del VIH. Los nuevos viriones salen a través de la membrana de la célula, donde el núcleo adquiere su cubierta externa. La proteasa codificada por el virus cataliza entonces la escisión de un precursor proteico (*gag-pol*) para dar lugar al virión maduro.

La definición de SIDA ha sufrido varias revisiones con el paso de los años. La última data de 1993, cuando los CDC establecieron un sistema de clasificación para pacientes adolescentes y adultos con infección por el VIH que establece varios grupos según los cuadros clínicos asociados a la infección del virus y según el recuento de linfocitos T CD4+ (CDC, 1992). El sistema se basa en tres niveles de recuento de linfocitos T CD4+ y en tres categorías clínicas, estando representados por una matriz de nueve categorías mutuamente excluyentes, dentro de las cuales el paciente debe siempre ser clasificado en la más avanzada posible (Tabla 1).



**Tabla 1. Sistema de clasificación de casos de SIDA de adolescentes y adultos con infección por VIH**

<i>Categorías inmunológicas</i>	<i>Categorías clínicas</i>		
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
1. $\geq 500$ CD4/ $\mu$ l o CD4 $\geq 28$ %	A1	B1	C1
2. 200-499 CD4/ $\mu$ l o CD4 14-28 %	A2	B2	C2
3. $< 200$ CD4/ $\mu$ l o CD4 $< 14$ %	A3	B3	C3

\* Las áreas coloreadas indican la definición de SIDA

Fuente: CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992; 41(RR-17):1-19.

La categoría clínica definida como categoría A engloba a pacientes con infección asintomática por el VIH, pacientes con linfadenopatía generalizada persistente, o pacientes con infección aguda por el VIH.

La categoría B incluye a todos los pacientes que presenten cuadros sintomáticos que no estén incluidos en la categoría C y que cumplan al menos uno de los siguientes criterios: 1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular (por ejemplo: candidiasis mucofaríngea o muguet, herpes zóster, púrpura trombocitopénica idiopática) o 2) cuadros cuya evolución clínica o tratamiento, a juicio del médico, están complicados por la infección por el VIH.

La categoría clínica C se aplica a pacientes que presenten o hayan presentado alguna de las complicaciones incluidas en la definición de caso de SIDA de la Organización Mundial de la Salud (OMS) aceptada para Europa (Tabla 2).

Mediante este sistema de clasificación, cualquier paciente con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ menor de 200 células/ $\mu$ L sufre, por definición, SIDA, con independencia de que presente o no los síntomas de una o varias enfermedades oportunistas, así como todos los pacientes incluidos en la categoría clínica C. La Organización Mundial de la Salud actualmente no acepta para el continente Europeo que las categorías A3 y B3 sean definidas como SIDA (Fauci & Lane, 2008).

**Tabla 2. Cuadros clínicos diagnósticos de SIDA incluidos en la categoría C (CDC, 1993)**

<i>Cuadros clínicos diagnósticos de SIDA incluidos en la categoría C (CDC, 1993)</i>
Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones
Candidiasis esofágica
Cáncer cervical invasor (*)
Coccidiomicosis, diseminada o extrapulmonar
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiosis intestinal crónica (> 1 mes de duración)
Enfermedad por citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar)
Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de la visión)
Encefalopatía relacionada con el VIH
Herpes simple: úlceras crónicas (> 1 mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
Isosporiasis intestinal crónica (> 1 mes de duración)
Sarcoma de Kaposi
Linfoma de Burkitt (o término equivalente)
Linfoma inmunoblástico (o término equivalente)
Linfoma cerebral primario
Complejo <i>Mycobacterium avium</i> o <i>M. kansasii</i> sistémico o extrapulmonar
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> de cualquier localización (pulmonar* o extrapulmonar)
Otras especies de <i>Mycobacterium</i> o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>
Neumonía de repetición (*)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Septicemia recidivante por <i>Salmonella</i>
Toxoplasmosis cerebral
Síndrome de emancipación debido al VIH

(\*) Añadido en la ampliación de la definición de caso de vigilancia del SIDA en 1993

Fuente: CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992;41(RR-17):1-19.

### II.1.2. Diagnóstico y seguimiento

Se calcula que entre el 50 y el 70 % de las personas infectadas por VIH padecen un síndrome clínico agudo en 3 a 6 semanas aproximadamente después de la primoinfección (Faucy, 1993). Las manifestaciones clínicas son de gravedad variable, correspondientes habitualmente a las de una infección viral aguda, y comparables en muchos casos a una mononucleosis infecciosa aguda. Los síntomas suelen persistir desde una a varias semanas, y remiten gradualmente conforme se desarrolla una respuesta inmunitaria al virus y desciende la viremia, dando lugar a una recuperación espontánea en la mayoría de los pacientes. El síndrome agudo se acompaña de varios trastornos inmunitarios, como son las alteraciones en el número de poblaciones linfocitarias circulantes. Al principio disminuye el número total de linfocitos (CD4+ y CD8+). Más tarde aparece una inversión del cociente CD4+/CD8+ debido a la elevación de las células T CD8+. El número de linfocitos T CD8+ puede mantenerse elevado o volver a la normalidad, pero los linfocitos T CD4+ suelen permanecer algo disminuidos, aunque puede haber un leve rebrote que tiende a la normalidad. Aparecen adenopatías en un 70 % aproximadamente de los casos de la primoinfección por el VIH.

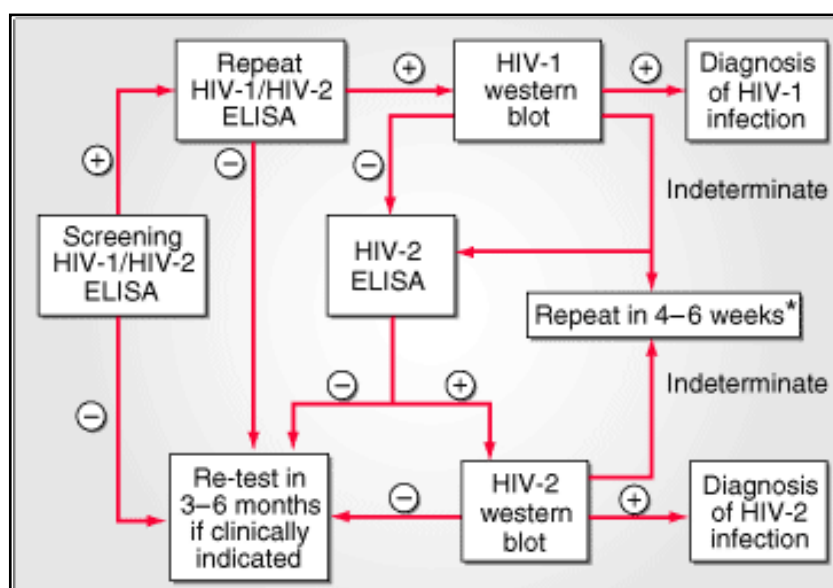
En la mayoría de los casos, tras la primoinfección transcurre un periodo prolongado de latencia clínica de aproximadamente 10 años para los pacientes no tratados. La enfermedad por VIH con replicación activa del virus suele progresar durante este periodo asintomático (Faucy, 1993). La rapidez de la progresión de la enfermedad guarda relación directa con los niveles de ARN del virus, que dependen del grado de replicación activa del mismo. Los pacientes con niveles elevados de ARN viral progresan a enfermedad sintomática más rápidamente que aquellos con niveles bajos de ARN del VIH.

Los síntomas de la enfermedad por VIH pueden aparecer en cualquier momento durante el curso de la infección. Sus manifestaciones clínicas varían a medida que desciende el recuento de linfocitos T CD4+, apareciendo las complicaciones más graves, y potencialmente mortales, de la infección por VIH en los pacientes con recuentos por debajo de 200 células/ $\mu$ L. Los agentes etiológicos de las infecciones secundarias son microorganismos oportunistas como *P. jirovecii*, citomegalovirus (CMV) y

micobacterias atípicas, pero también pueden ser bacterias comunes. En la actualidad menos del 50 % de los fallecimientos son consecuencia directa de una enfermedad definitoria de SIDA. Tras la aparición del tratamiento antirretroviral combinado (TAR) y el desarrollo de guías para la prevención de las enfermedades oportunistas, la incidencia de infecciones secundarias ha disminuido notablemente. Sin embargo, como resultado de una mayor esperanza de vida, los pacientes con infección por VIH han experimentado un aumento de la incidencia de enfermedades graves no asociadas al SIDA, como la enfermedad cardiovascular, renal y hepática, así como nuevos síndromes clínicos asociados a la cronificación de la enfermedad y a la terapia antirretroviral a largo plazo (Fauci & Lane, 2008).

Actualmente el diagnóstico de la infección por VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH que aparecen en la circulación sistémica entre 2 y 12 semanas después de la infección, en la detección directa del VIH o de algunos de sus componentes, o en ambos. La prueba convencional de detección sistemática del VIH es el análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA). Su sensibilidad es mayor del 99,5 % aunque su especificidad no es óptima, y por tanto, siempre es necesaria una segunda prueba de confirmación, siendo la más utilizada la transferencia Western Blot. La ventaja de la transferencia Western Blot estriba en que múltiples antígenos del VIH de distinto peso molecular dan lugar a la producción de anticuerpos específicos. Los antígenos pueden fraccionarse en función de su peso molecular y los anticuerpos frente a cada uno de ellos pueden ser detectados en forma de bandas separadas mediante transferencia Western. Un Western Blot positivo es una prueba concluyente de la infección por VIH (Figura 3).

Las pruebas de laboratorio para la detección directa del VIH o de sus componentes son útiles para diagnosticar la infección cuando los resultados del Western Blot son indeterminados. Además, las pruebas de detección directa de los niveles de ARN del VIH se emplean para determinar el pronóstico y evaluar la eficacia antiviral de los tratamientos antirretrovirales, siendo las principales el ensayo de captación del complejo inmune del antígeno p24, la PCR del ARN del virus, y la técnica del ADN ramificado del ARN del virus (Fauci & Lane, 2008).



**Figura 3. Algoritmo para el empleo de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH**

*Fuente:* Fauci & Lane. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Harrison Principios de Medicina Interna, 17ª edición. McGraw-Hill; 2008. Disponible en: <http://www.accessmedicine.com> [consulta: 26-10-2009].

El recuento de linfocitos T CD4+ y la carga viral plasmática (CVP) son, junto con la evaluación clínica, los parámetros que se utilizan para tomar decisiones respecto al inicio y los cambios en el TAR, así como para monitorizar su eficacia, y deben considerarse siempre conjuntamente.

La estrecha relación existente entre las manifestaciones clínicas de la infección por VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ ha hecho que la determinación de este parámetro sea un elemento básico para determinar el pronóstico de la enfermedad, decidir el inicio del TAR y vigilar la respuesta al mismo, y es actualmente el mejor indicador de la competencia inmunitaria del paciente con infección por VIH. Múltiples estudios de cohortes han demostrado que la cifra de linfocitos T CD4+ es un factor pronóstico de progresión clínica, mortalidad y beneficio del tratamiento más importante que la CVP. Por el contrario, la cifra de linfocitos T CD4+ es un criterio menos importante que la CVP para decidir cambios en el tratamiento, ya que el fracaso inmunológico suele ir precedido de fracaso virológico. Debido a la variabilidad de la técnica ( $\pm 20\%$ ) se recomienda repetir el recuento de linfocitos T CD4+ antes de tomar cualquier decisión terapéutica (Fauci & Lane, 2008; Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

Por otro lado, la CVP es el principal parámetro para evaluar la eficacia del TAR y para definir el fracaso del mismo y, por lo tanto, para tomar decisiones de cambio de tratamiento, porque permite prever lo que va a ocurrir con las células T CD4+ en un futuro próximo y anticipar con ello el pronóstico clínico del paciente. Sin embargo, se admite que la CVP es un criterio secundario para el inicio del TAR, complementario a la cifra de linfocitos T CD4+. Las técnicas de detección disponibles en la actualidad permiten obtener datos sobre el número de copias del ARN del VIH por mL de suero o plasma, con un límite de detección de 40 a 50 copias/mL (Fauci & Lane, 2008). Es importante alcanzar una CVP menor de 20-50 copias/mL, ya que se ha comprobado que aunque siempre sigue existiendo replicación viral en el tejido linfático, si la CVP es inferior a esta cifra no se seleccionan mutaciones de resistencia; además, la duración de la respuesta virológica a 18-24 meses es mucho mayor en aquellos individuos que logran alcanzar una CVP <20 copias/mL, frente a los que se mantienen con CVP entre 20 y 500 copias/mL. En los pacientes con CVP controlada se ha observado ocasionalmente brotes transitorios de viremia de bajo nivel (*blips*), que vuelven espontáneamente a ser indetectables sin ningún cambio en el tratamiento. La patogenia de los *blips* no está clara, y se ha sugerido que la activación inmune por infecciones intercurrentes estimularía las células crónicamente infectadas (reservorios) con aparición transitoria de CVP. La mayoría de los estudios no relacionan los *blips* con fracaso virológico, aunque un pequeño porcentaje pueden desarrollar fracaso virológico con la aparición de mutaciones de resistencia (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009). Al conjunto de mutaciones necesarias para que el VIH genere resistencia a un fármaco antirretroviral se le denomina barrera genética. Si un fármaco tiene una barrera genética alta será más improbable el desarrollo de resistencia por parte del VIH (y tardará más tiempo en aparecer) que si tiene una barrera genética baja.

Basándose en datos de cinética viral en pacientes con TAR, los criterios de respuesta y fracaso virológicos son los siguientes:

- a) Respuesta virológica: CVP <50/20 copias/mL a las 16-24 semanas. Estos pacientes tienen respuesta virológica al mes (disminución > 1 log<sub>10</sub> copias/mL), y a los 3-6 meses tienen una CVP indetectable.

- b) Fracaso virológico: definido por CVP detectable a las 24 semanas de iniciado el TAR, o si tras alcanzar una CVP indetectable (<50 copias/mL), esta vuelva a ser detectable en dos determinaciones consecutivas.

Para el control y seguimiento de la eficacia del TAR debe utilizarse, siempre que sea posible, una técnica ultrasensible de determinación de CVP y se debe emplear siempre la misma técnica. Se recomienda confirmar la CVP con una segunda determinación antes de tomar decisiones terapéuticas.

La medición de la CVP a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento permite comprobar si existe respuesta virológica y es una medida indirecta de la adherencia.

La evolución clínica del paciente se debe monitorizar en todas las visitas, ya que podría constituir motivo de cambio de tratamiento. La aparición de una infección oportunista, de síndrome consuntivo asociado al VIH, o de una neoplasia relacionada con el SIDA en un paciente en tratamiento con TAR, debe considerarse como un fracaso terapéutico, pues en general habrá estado precedido de un fracaso inmunológico y virológico. La única situación que no puede considerarse como fracaso clínico es la aparición de enfermedades oportunistas durante los primeros 3-6 meses de tratamiento en los pacientes con inmunodepresión avanzada y con una respuesta virológica adecuada, dado que en este periodo, aunque existe un aumento cuantitativo de linfocitos T CD4+, estos no son funcionantes desde el punto de vista cualitativo, y por tanto no evitan que puedan aparecer eventos oportunistas. En caso de que los pacientes tengan enfermedades latentes, la restauración del sistema inmunitario puede ponerlas de manifiesto clínicamente (síndrome de reconstitución inmune).

En la práctica asistencial debe efectuarse un control clínico a las 4 semanas de iniciar el TAR, y posteriormente cada 3-4 meses. Si existe inmunodepresión avanzada, debería realizarse un seguimiento clínico más frecuente, al menos inicialmente, mientras que en los pacientes estables se puede alargar más. Los controles biológicos (CVP, linfocitos T CD4+) se efectuarán con la misma periodicidad que los controles clínicos, es decir, cada 3 ó 4 meses. Es muy importante valorar la adherencia, la toxicidad y las potenciales

interacciones farmacocinéticas del TAR en todas las revisiones (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

### II.1.3. Epidemiología

La pandemia por VIH continúa siendo la enfermedad infecciosa de mayor desafío para la salud pública, pues es una de las primeras causas de mortalidad a nivel mundial, y la primera causa en África Subsahariana. La cifra de muertes en el mundo por SIDA en 2007 fue de 2 millones, de las cuales, 1,5 millones se produjeron en África Subsahariana (ONUSIDA, 2008).

El porcentaje mundial de personas que viven con el VIH se ha estabilizado desde el año 2000. Sin embargo, el número total de personas que viven con el VIH ha aumentado como consecuencia del número continuado de nuevas infecciones contraídas cada año y de los efectos beneficiosos de la mayor disponibilidad de terapia antirretroviral. El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA estimó que a finales del año 2007 había en el mundo 33 millones [30-36 millones] de personas infectadas por el VIH, de las cuales unos 2 millones [1,9-2,3 millones] correspondían a niños menores de 15 años. Más del 65 % de las personas con VIH/SIDA vivían en África Subsahariana, y casi el 90 % de los niños infectados. Aunque se ha producido una reducción en el número anual de nuevos diagnósticos, se calcula que durante 2007 se infectaron 2,7 millones [2,2-3,2 millones] de personas en todo el mundo (ONUSIDA, 2008).

En Europa Occidental y Central la prevalencia de la infección por VIH en adultos fue de 0,3 % en 2007 (730.000 personas infectadas), lejos del 5 % de prevalencia del África Subsahariana, pero ligeramente mayor que hace unos años (0,2 % en 2001), constituyendo España, Italia, Francia y Reino Unido los países principalmente afectados (ONUSIDA, 2008).

En España se estima que en el año 2008 se diagnosticaron 1.283 nuevos casos de SIDA, lo que supone un descenso del 80 % respecto a los notificados en 1996, año previo a la generalización de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad. Aunque el grupo de usuarios o ex-usuarios de drogas por vía parenteral (ADVP) sigue siendo el más



frecuente (37,1 %), se mantiene una tendencia descendente. También han disminuido los casos atribuidos a transmisión heterosexual (31,8 %) y homo/bisexual (18,1 %). Hasta 1997 la proporción de casos de SIDA en personas cuyo país de origen no era España fue menor del 3%, pero a partir de 1998 esta cifra subió progresivamente hasta alcanzar el 27,9 % en 2008. En 2008 el 42% de estas personas extranjeras procedía de Latinoamérica y el 36% de diversos países de África (SPNS, 2008).

La detección de las personas infectadas con VIH que desconocen su estado, lo que se ha llamado “la epidemia oculta”, se ha convertido en una prioridad para los responsables del control del VIH en todo el mundo. Los infectados con VIH que desconocen su situación generan gran preocupación entre los responsables de salud pública por diversos motivos: al no beneficiarse del TAR, su probabilidad de desarrollar SIDA y de morir aumenta de forma importante respecto a los pacientes diagnosticados y tratados tempranamente, además estas personas pueden transmitir la infección sin saberlo y, por último, el coste del tratamiento y cuidado de los enfermos con retraso diagnóstico es mucho mayor que si se les diagnostica tempranamente.

En los Estados Unidos se estima que en torno al 25% de las personas infectadas desconocen que lo están, mientras que en la Unión Europea la cifra asciende al 30%. En España se calcula que alrededor del 30% de las personas infectadas con VIH, coincidente con la cifra de la Unión Europea, no lo saben, siendo el retraso diagnóstico más frecuente en hombres, en extranjeros y en personas infectadas por el uso compartido de material de inyección o por relaciones heterosexuales (SPNS, CNE & ISCIII, 2009).

## II.2. Tratamiento de la infección por VIH

### II.2.1. Medidas iniciales

Una vez establecido el diagnóstico de infección por el VIH, se debe ofrecer de manera inmediata medidas de apoyo psicológico y emocional. Por otro lado, se deben realizar las exploraciones y estudios de laboratorio necesarios para determinar su extensión. Seguidamente se desarrollarán las estrategias de tratamiento a corto y largo plazo, de acuerdo con la información más actual disponible (Fauci & Lane, 2008).

### II.2.2. Farmacología del tratamiento antirretroviral

El objetivo es conseguir la supresión profunda y duradera de la replicación viral. La clave para ello es disponer del tratamiento antirretroviral de gran actividad o TARGA, del inglés *Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)*. En la actualidad todos los tratamientos antirretrovirales pueden considerarse de “alta actividad”, por lo que nos referiremos a ellos únicamente como TAR (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

Los fármacos autorizados para el tratamiento de la infección por el VIH se han dividido clásicamente en tres categorías: inhibidores de la transcriptasa inversa viral, inhibidores de la proteasa viral, e inhibidores de la fusión del virus con el linfocito T CD4+. Recientemente se han comercializado nuevas familias de fármacos, como los inhibidores de la integrasa viral y los inhibidores del co-receptor CCR5.

#### II.2.2.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa

Se dividen a su vez en dos grandes grupos: *análogos nucleosídicos* (ITIAN) y *no análogos nucleosídicos* (ITINAN), aunque también existe un fármaco inhibidor de la transcriptasa inversa *análogo de nucleótido* (ITIANt). Fueron los primeros fármacos autorizados para el tratamiento de la infección por el VIH. Las Tablas 3 y 4 describen las principales características farmacológicas de los ITIAN y los ITIANt.

Su mecanismo de acción consiste en un bloqueo del enzima transcriptasa inversa viral, deteniendo el ciclo de replicación del VIH en el punto de la síntesis de ADN a partir del ARN viral. Los ITINAN tienen bastante selectividad por la transcriptasa inversa del VIH-1, pero los ITIAN inhiben una gran variedad de reacciones de polimerización del ADN además de la transcriptasa inversa del virus, por lo que los efectos adversos graves son más frecuentes que con los ITINAN, como por ejemplo, la lesión mitocondrial, que puede desencadenar esteatosis hepática, acidosis láctica, neuropatía periférica y pancreatitis (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

Las combinaciones de ITIAN o ITIANt de elección en regímenes triples de inicio son tenofovir (TDF) + emtricitabina (FTC) (o lamivudina (3TC)) y abacavir (ABC) + 3TC (o FTC), ya que ha sido demostrada su eficacia y baja toxicidad en varios ensayos clínicos (Arribas et al., 2008; DeJesus et al., 2004; Gallant et al., 2004; Podzamczar et al., 2007). Además, los datos disponibles sugieren que FTC y 3TC son, en general, fármacos que se pueden utilizar indistintamente (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009). La combinación de ABC + 3TC debe ser empleada con precaución en pacientes con CVP >100.000 copias/mL cuando el tercer fármaco de la terapia es efavirenz (EFV) o atazanavir/ritonavir (ATV/r), por la existencia de un mayor riesgo de fracaso virológico (Sax et al., 2009), así como en pacientes con riesgo cardiovascular elevado, por el posible incremento en el riesgo de padecer infarto de miocardio. Otras alternativas de combinación de estos fármacos son zidovudina (AZT) + 3TC (o FTC) (DeJesus et al., 2004; Gallant et al., 2004), AZT + didanosina (ddI) y ddI + 3TC (o FTC) (Berenguer et al., 2007).

Las combinaciones de estavudina (d4T) + ddI y TDF + ddI deben evitarse por su toxicidad y su menor eficacia, mientras que las asociaciones de AZT + d4T, 3TC + FTC y zalcitabina (ddC, ya no comercializado) + cualquier otro ITIAN están contraindicadas (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

Las combinaciones de tres ITIAN han demostrado su eficacia virológica e inmunológica en varios estudios, presentando además menor número de interacciones medicamentosas que otras combinaciones. Se dispone comercializada de una combinación de AZT +

3TC + ABC que permite su administración en forma de un comprimido dos veces al día (BID), lo que facilita su administración. Varios ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la asociación de tres ITIAN es menos eficaz que pautas con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleosídicos o inhibidores de la proteasa, por lo que su empleo no está recomendado como terapia inicial (Gulick et al., 2004; Gulick et al., 2005; Staszewski et al., 2001). Un régimen con AZT + 3TC + ABC debería utilizarse, en pacientes sin terapia previa, solamente como alternativa a un régimen con ITINAN o con IP, cuando estos no puedan utilizarse por problemas de toxicidad, interacciones con otros medicamentos o complejidad del régimen. No se recomiendan tampoco otras combinaciones de ITIAN de inicio (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

**Tabla 3. Características farmacológicas de los ITIAN y los ITIANt (I)**

<b>Nombre genérico</b>	<b>Zidovudina (AZT)</b>	<b>Didanosina (ddI)</b>	<b>Estavudina (d4T)</b>
<b>Dosis recomendada</b>	250-300 mg BID	< 60 kg: 250 mg QD o 125 mg BID > 60 kg: 400 mg QD o 200 mg BID	< 60 kg: 30 mg BID > 60 kg: 40mg BID
<b>Formas farmacéuticas</b>	Cáps. 100, 250 mg Comp. 300 mg Sol. oral 10 mg/mL Vial IV 10 mg/mL	Comp. 25, 50, 100, 150 y 200 mg Cáps. entéricas 125, 200, 250 y 400 mg Sol. oral 5 y 10 mg/mL	Cáps. 15, 20, 30 y 40 mg Sol. oral 1 mg/mL
<b>Biodisponibilidad oral</b>	60-70 %	30-40 %.	85 %
<b>Vida media plasmática</b>	1,1 h	1,6 h	1 h
<b>C<sub>max</sub></b>	1,8 µg/mL (6,7 µM)	0,9 µg/mL (3,8 µM)	0,85 µg/mL (3,79 µM)
<b>CI<sub>50</sub></b>	0,061 µg/mL (0,23 µM)	0,116 µg/mL (0,49 µM)	0,002-0,9 µg/mL (0,0089-4 µM)
<b>Penetración en LCR</b>	50-85 %	20 %	40 %
<b>Actividad</b>	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
<b>Restricción dietética</b>	No	Sí Tomar en ayunas	No
<b>Metabolización</b>	Glucuronoconjugación hepática	Hepática 50 %	Hepática 50 %
<b>Excreción</b>	Renal (15 % inalterado)	Renal (50 % inalterado)	Renal (50 % inalterado)
<b>Seguridad en embarazo (FDA)</b>	C	B	C
<b>Efectos adversos</b>	Mielosupresión: anemia o neutropenia a dosis elevadas Cefalea Mareo Intolerancia gastrointestinal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Pancreatitis Hiperuricemia Neuropatía periférica Diarrea Náuseas Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Neuropatía periférica Pancreatitis Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática

Fuente: Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

Tabla 4. Características farmacológicas de los ITIAN y los ITIANt (II)

<b>Nombre genérico</b>	<b>Lamivudina (3TC)</b>	<b>Emtricitabina (FTC)</b>	<b>Abacavir (ABC)</b>	<b>Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)*</b>
<b>Dosis recomendada</b>	150 mg BID 300 mg QD	200 mg QD	300 mg BID 600 mg QD	300 mg QD
<b>Formas farmacéuticas</b>	Comp. 150, 300 mg Sol. oral 10 mg/mL	Cáps. 200 mg Sol. oral 10 mg/mL	Comp. 300 mg Sol. oral 20 mg/mL	Comp. 300 mg
<b>Biodisponibilidad oral</b>	85 %	93 % (cáps.) 75 % (sol. oral)	83 %	40 % (profármaco con alimentos)
<b>Vida media plasmática</b>	5-7 h	10 h	1,5 h	10-14 h (profármaco con alimentos)
<b>C<sub>max</sub></b>	1,5 µg/mL (6,54 µM)	1,8 µg/mL (7,8 µM)	3 µg/mL (10,7 µM)	362 ng/mL (1,2 µM)
<b>CI<sub>50</sub></b>	0,002-0,3 µg/mL (0,0087-1,308 µM)	0,00032-0,124 µg/mL (0,0013-0,5 µM)	0,07-1,04 µg/mL (0,26-3,7 µM)	<3 ng/mL (<0,01 µM)
<b>Penetración en LCR</b>	10 %	No se dispone de datos	27-33 %	5 %
<b>Actividad</b>	VIH-1,2, VHB	VIH-1,2, VHB	VIH-1,2	VIH-1,2, VHB
<b>Restricción dietética</b>	No	No	No	Administrar junto con alimentos
<b>Metabolización</b>	Hepática 5-10 %	Hepática 13 %	Glucuronoconjugación hepática Alcohol deshidrogenasa	Metabolismo sistémico escaso. TDF es rápidamente hidrolizado a tenofovir por esterasas plasmáticas
<b>Excreción</b>	Renal (70 % inalterado)	Renal 86 %	Renal 83 % (2 % inalterado y 81 % metabolitos)	70-80 % renal inalterado
<b>Seguridad en embarazo (FDA)</b>	C	B	C	B
<b>Efectos adversos</b>	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Cefalea Intolerancia digestiva Exantema cutáneo Elevación de CPK Anemia Neutropenia Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Hipersensibilidad (5-8 %) Lipodistrofia Acidosis láctica con esteatosis hepática	Intolerancia digestiva Cefalea Fatiga Dolor abdominal Proteinuria

\* ITIANt

Fuente: Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

Existen tres ITINAN comercializados en España: nevirapina (NVP), efavirenz (EFV) y etravirina (ETR). Sus principales características están descritas en la Tabla 5. Estos fármacos deben utilizarse en combinaciones potentes, combinados con al menos dos fármacos ITIAN que hayan demostrado ser plenamente activos en los estudios de resistencias, ya que si no se consigue una supresión completa de la CVP pueden aparecer mutaciones que originan resistencia cruzada a todos los fármacos de esta familia (baja barrera genética).

Hasta la fecha se ha demostrado que pautas con EFV o NVP son más eficaces que pautas con tres ITIAN (Gulick et al., 2004), pero la comparación entre los dos fármacos no ha permitido obtener conclusiones definitivas (van Leth et al., 2004a). Por otra parte, varios estudios también han demostrado que una pauta con EFV es más eficaz que una pauta con algunos inhibidores de la proteasa (Riddler et al., 2006; Robbins et al., 2003; Staszewski et al., 1999), mientras que ningún ensayo clínico ha demostrado que NVP sea más eficaz que un inhibidor de la proteasa (IP) (Podzamczar et al., 2002).

Además de la eficacia de las distintas combinaciones, se deben tener en cuenta los riesgos asociados a las toxicidades específicas de cada ITINAN. El EFV está contraindicado en embarazadas por el riesgo de posible teratogenicidad, así como en mujeres que no utilicen métodos anticonceptivos seguros o que deseen quedarse embarazadas. Asimismo, se debe evitar el uso de EFV en pacientes con antecedentes psiquiátricos graves. El empleo de NVP se ha asociado a eventos hepáticos graves e incluso fatales durante las primeras semanas de tratamiento, así como a reacciones cutáneas graves (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica), por lo que se requiere una monitorización estrecha de los pacientes al inicio del tratamiento. Por tanto, debe evitarse NVP en pacientes con hepatopatía crónica o infección por virus hepatotropos. Tampoco se recomienda el uso de NVP en mujeres con cifra de linfocitos T CD4 >250 células/ $\mu$ L o en varones con >400 células/ $\mu$ L antes del tratamiento, pues se ha observado una mayor incidencia de alteraciones hepáticas (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

**Tabla 5. Características farmacológicas de los ITINAN**

<b>Nombre genérico</b>	<b>Nevirapina (NVP)</b>	<b>Efavirenz (EFV)</b>	<b>Etravirina (ETR)</b>
<b>Dosis recomendada</b>	200 mg QD x 14 días seguidas de 200 mg BID	600 mg QD	200 mg BID
<b>Formas farmacéuticas</b>	Comp. 200 mg	Caps. 50, 100, 200 y 600 mg	Comp. 100 mg
<b>Biodisponibilidad oral</b>	> 90 %	66 % (aumenta con comida con contenido graso)	No disponible
<b>Vida media plasmática</b>	25-30 h	40-50 h	35-40 h
<b>C<sub>max</sub></b>	4,5 µg/mL (17 µM)	4,07 µg/mL (12,9 µM)	4,51 µg/mL
<b>CI<sub>50</sub></b>	0,0026-0,026 µg/mL (0,01-0,1 µM)	CI 90-95: 0,00014-0,0021 µg/mL (0,00046-0,0068 µM)	(0,0014-0,0048 µM)
<b>Penetración en LCR</b>	45 %	69 %	No disponible
<b>Actividad</b>	VIH-1	VIH-1	VIH-1
<b>Restricción dietética</b>	No	No	Con alimentos o bebida energética
<b>Metabolización</b>	Hepática CYP3A4 (inducción)	Hepática CYP3A4 (inducción-inhibición)	Hepática: - inducción de CYP3A4, 2C - glucuronidación
<b>Excreción</b>	Renal 80 % Heces 10 %	Renal 34 % Heces 16-61 %	Renal <1,2 % Heces fundamentalmente
<b>Seguridad en embarazo (FDA)</b>	B	D	No disponible
<b>Efectos adversos</b>	Exantema Aumento de transaminasas Hepatitis aguda	Exantema Síntomas neuropsiquiátricos Aumento de transaminasas Teratogenicidad en monos	Exantema Náuseas Diarrea

*Fuente:* Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].



### II.2.2.2. *Inhibidores de la proteasa*

La introducción de los inhibidores de la proteasa del VIH en el arsenal terapéutico durante la década de los noventa tuvo un gran efecto sobre la eficacia del tratamiento antirretroviral. La monoterapia con estos agentes puede generar rápidamente la aparición de resistencias, pero combinados en pautas triples con los inhibidores de la transcriptasa inversa pueden suprimir la replicación viral hasta valores por debajo de 50 copias/mL en la mayoría de los pacientes, durante un mínimo de tres años (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009). Las principales características de estos fármacos están descritas en las Tablas 6, 7 y 8.

La elección final del IP se basará en los datos de eficacia, tolerancia, interacciones, posología y farmacocinética. Indinavir (IDV), nelvinavir (NFV) y ritonavir (RTV) a dosis plenas son tres IP que, salvo excepciones, no deben utilizarse debido a su menor eficacia, mayor toxicidad y complejidad de uso. Todas las guías actuales recomiendan el uso habitual de IP potenciados con RTV para el tratamiento de pacientes sin TAR previo (European AIDS Clinical Society, 2009; Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2009). La potenciación con RTV consiste en la utilización de pequeñas dosis de este fármaco en base a su potente efecto inhibidor del citocromo P450. La combinación de RTV a bajas dosis con cualquier otro IP inhibe el metabolismo del IP y mejora su perfil farmacocinético. Así, la combinación de un IP potenciado con RTV permite reducir la dosis necesaria del IP, el número de comprimidos y utilizar una posología única diaria (QD) o BID con las comidas. Además mejora el cociente  $C_{min}/CI_{50}$ , evitando la aparición de resistencias. La potenciación con RTV tiene como principal inconveniente el aumento del riesgo de los efectos adversos.

Existen pocos ensayos clínicos que comparen dos IP, pero los datos disponibles indican que los IPs de primera elección son lopinavir/RTV (LPV/r), fosamprenavir/RTV (FPV/r), saquinavir/RTV (SQV/r), atazanavir/RTV (ATV/r) y darunavir/RTV (DRV/r) (DeJesus et al., 2007; Eron et al., 2006; Walmsley et al., 2002; Walmsley et al., 2007). Estas combinaciones de IPs se caracterizan por una actividad antiviral, y un perfil de tolerancia y metabólico similar (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

Tabla 6. Características farmacológicas de los inhibidores de la proteasa (I)

<b>Nombre genérico</b>	<b>Indinavir (IDV)</b>	<b>Ritonavir (RTV)</b>	<b>Saquinavir (SQV)</b>
<b>Dosis recomendada</b>	800 mg TID IDV/r: 800/100 mg BID	1. Como potenciador de otros IP: 100 ó 200 mg 2. Como IP: 600 mg BID	SQV/r: 1000/100 mg BID
<b>Formas farmacéuticas</b>	Cáps. 200 y 400 mg	Cáps. 100 mg Sol. oral 80 mg/mL	Comp. 200 mg Comp. 500 mg
<b>Biodisponibilidad oral</b>	30-60 %	80 %	4-8 %
<b>Vida media plasmática</b>	1,5-2 h	3-5 h	1-2 h
<b>C<sub>max</sub></b>	8 µg/mL (12,6 µM)	11,2 µg/mL (15,54 µM)	0,243 µg/mL (0,32 µM)
<b>CI</b>	CI <sub>90</sub> : <0,07 µg/mL (<0,098 µM)	CI <sub>90</sub> : <0,1 µg/mL (<0,138 µM)	CI <sub>90</sub> : 0,1 µg/mL (0,13 µM)
<b>Penetración en LCR</b>	No disponible	No disponible	No disponible
<b>Actividad</b>	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
<b>Restricción dietética</b>	Sí Ingesta abundante de líquidos no carbónicos Espaciar 1 h de ddI y omeprazol	Sí. Tomar con comida	Sí. Tomar con comida grasa
<b>Metabolización</b>	Hepática CYP3A4 (inhibición)	Hepática CYP3A4 (inhibición)	Hepática CYP3A4 (inhibición)
<b>Excreción</b>	Renal 19 % Heces 83 %	Renal 11 % Heces 86 %	Renal 1 % Heces 88 %
<b>Seguridad en embarazo (FDA)</b>	C	B	B
<b>Efectos adversos</b>	Nefrolitiasis Intolerancia gastrointestinal Hiperbilirrubinemia Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de sangrados en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal Parestesias orales Hepatitis Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de sangrados en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal Cefalea Aumento de transaminasas Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de sangrados en hemofílicos
<b>Aprobados por la EMEA en pacientes naïve*</b>	Sí	Sí	Sí

\* Paciente naïve: paciente que no ha recibido tratamiento antirretroviral previo.

Fuente: Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es/http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

Tabla 7. Características farmacológicas de los inhibidores de la proteasa (II)

<b>Nombre genérico</b>	<b>Nelfinavir (NFV)<sup>1</sup></b>	<b>Fosamprenavir (FPV)</b>	<b>Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)</b>
<b>Dosis recomendada</b>	750 mg TID 1250 mg BID	FPV/r: 700/100 mg BID	400/100 mg BID
<b>Formas farmacéuticas</b>	Comp. 250 mg Polvo (1 cuch 1 g= 50 mg de NFV)	Comp. 700 mg	Comp. 200/50 mg Sol. oral 400/100 mg/ 5 mL
<b>Biodisponibilidad oral</b>	20-80 %	No hay datos	70 %
<b>Vida media plasmática</b>	3,5-5 h	9 h	5-6 h
<b>Cmax</b>	3 µg/mL (4,52 µM)	FPV/r 700/100 mg BID: 6,08 µg/mL FPV/r 1400/200 mg QD: 7,24 µg/mL	10 µg/mL (15,9 µM)
<b>CI</b>	CI <sub>95</sub> : 0,0046-0,13 µg/mL (0,007-0,196 µM)	CI <sub>50</sub> : 0,006 µg/mL (0,012 µM)	CI <sub>50</sub> : 0,062 µg/mL (0,1 µM)
<b>Penetración en LCR</b>	No disponible	No disponible	No disponible
<b>Actividad</b>	VIH-1,2	VIH-1,2	VIH-1,2
<b>Restricción dietética</b>	Sí Tomar con comida grasa	No. Con o sin alimentos	No
<b>Metabolización</b>	Hepática CYP3A4 (inhibición)	Hepática CYP3A4 (inhibición)	Hepática CYP3A4 (inhibición)
<b>Excreción</b>	Renal 1-2 % Heces 87 %	Renal 1 % Heces	LPV: Renal 10 % Heces: 82 %
<b>Seguridad en embarazo (FDA)</b>	B	C	C
<b>Efectos adversos</b>	Diarrea Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de sangrados en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal Exantema Cefalea Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de sangrados en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal Cefalea Astenia Hiperglicemia Dislipemia Lipodistrofia Posible aumento de sangrados en hemofílicos
<b>Aprobados por la EMEA en pacientes naïve</b>	Sí	Sí	Sí

<sup>1</sup> La autorización de comercialización de NFV fue suspendida por la EMEA en 2007.

Fuente: Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

Tabla 8. Características farmacológicas de los inhibidores de la proteasa (III)

<b>Nombre genérico</b>	<b>Atazanavir (ATV)<sup>1</sup></b>	<b>Tipranavir (TPV)</b>	<b>Darunavir/Ritonavir (DRV/r)</b>
<b>Dosis recomendada</b>	ATV/r: 300/100 mg QD ATV: 400 mg QD	TPV/r: 500/200 mg BID	600/100 mg BID (en pacientes pretratados) 800/100 mg QD ( en pacientes <i>naïve</i> )
<b>Formas farmacéuticas</b>	Cáps. 100, 150, 200 y 300 mg	Cáps. 250 mg	Comp. 300 mg
<b>Biodisponibilidad oral</b>	Los alimentos aumentan entre un 35-70 % los niveles plasmáticos	Los alimentos aumentan dos veces el AUC	Pauta BID: 82 %
<b>Vida media plasmática</b>	5-8 h	6 h	15 h
<b>Cmax</b>	No hay datos	No hay datos	6890 ng/mL
<b>CI</b>	CI <sub>50</sub> : 0,002-0,004 µg/mL (2,6-5,3 nM) CI <sub>90</sub> : 0,007-0,012 µg/mL (9-15 nM)	0,16-0,2 µM	CI <sub>50</sub> : 0,7 - 5,0 ng/mL
<b>Penetración en LCR</b>	No disponible	No disponible	No disponible
<b>Actividad</b>	VIH-1	VIH-1	VIH-1,2
<b>Restricción dietética</b>	Sí Tomar con comida	Sí Tomar con comida	Sí Tomar con comida
<b>Metabolización</b>	Hepática CYP3A4 (inhibición)	Hepática CYP3A4 (inhibición)	Hepática CYP3A4 (inhibición)
<b>Excreción</b>	Renal 13 % Heces 79 %	Renal 4 % Heces 82 %	Renal 14 % Heces 80 %
<b>Seguridad en embarazo (FDA)</b>	B	C	B
<b>Efectos adversos</b>	Hiperbilirrubinemia Intolerancia gastrointestinal Cefalea Los estudios disponibles a las 48 semanas no muestran alteraciones lipídicas relevantes Posible aumento de sangrados en hemofílicos	Intolerancia gastrointestinal Alteraciones SNC En combinación con RTV, aumento de triglicéridos y transaminasas 14 casos descritos de hemorragia intracraneal	Intolerancia gastrointestinal Cefalea Astenia Dislipemia leve Erupción cutánea Posible aumento de sangrados en hemofílicos
<b>Aprobados por la EMEA en pacientes <i>naïve</i></b>	Sí	No	Sí

<sup>1</sup> Si ATV se coadministra con EFV o con TDF disminuye la exposición al ATV. La dosis de ATV/r es de 400/100 mg cuando se administra con EFV y de 300/100 mg cuando se combina con TDF.

Fuente: Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

### II.2.2.3. Inhibidores de la fusión

El único fármaco comercializado es la enfuvirtida o T-20. Actúa inhibiendo la fusión del VIH con las células humanas, evitando que el virus penetre en ellas e inicie su proceso de replicación.

El T-20 se administra por vía subcutánea dos veces al día, y su principal efecto adverso son las reacciones en el punto de inyección. Actualmente no se utiliza en la terapia de inicio, estando reservado para pacientes con fracaso a regímenes previos (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

### II.2.2.4. Inhibidores del co-receptor CCR5

Los inhibidores del co-receptor de quimiocinas CCR5 actúan bloqueando la entrada en las células del VIH-1 con tropismo CCR5. Se entiende por tropismo celular del VIH la tendencia del virus a infectar preferentemente un tipo celular. Esta capacidad de infección viene determinada por la presencia, en las células susceptibles, de la proteína de membrana CD4, a la que se une el VIH, permitiendo la fusión de la membrana celular con la cápside del virus, y con ello la inyección del contenido de este dentro del citoplasma celular. Sin embargo, la proteína CD4 por sí sola no basta para permitir la incorporación del virus a la célula, sino que son necesarias otras estructuras adicionales, los co-receptores, los cuales son activados por unas quimiocinas específicas. Los co-receptores empleados por el VIH son, según su tropismo específico, el receptor CCR5 (para el VIH R5) y el CXCR4 (para el VIH X4); también se sabe que el VIH puede tener un tropismo dual (Anónimo, 2008).

La proteína CD4 se encuentra principalmente en los linfocitos T CD4+, aunque también está presente en monocitos y macrófagos. Normalmente, cuando el VIH tiene tropismo CCR5, infecta de manera inicial a monocitos y macrófagos, pero sin llegar a destruirlos, adquiriendo la condición de reservorio celular del VIH. En cambio, las cepas que ingresan a la línea de linfocitos T utilizando el co-receptor CXCR4, son mucho más agresivas y destruyen a los linfocitos, causa última del desarrollo clínico de la enfermedad. A medida que progresa la enfermedad, el tropismo del VIH va adoptando

una forma dual, de tal modo que el virus es capaz de invadir tanto a monocitos y macrófagos, como a linfocitos. En las fases más avanzadas de la infección, el tropismo predominante es el CXCR4 y, por tanto, el VIH actúa preferentemente sobre las poblaciones de linfocitos T CD4+ con un efecto citopático importante, lo que se asocia a una destrucción acelerada del sistema inmune. Por tanto, la evolución clínica de la infección por el VIH depende en buena manera del tropismo hacia uno u otro tipo de co-receptores celulares.

Los fármacos inhibidores del co-receptor CCR5 son activos sólo si el paciente está infectado por un virus con tropismo R5. Los inhibidores de los co-receptores no tienen actividad antiviral si el paciente está infectado por un virus CXCR4-trópico o tiene una población de virus duales/mixtos. Por este motivo, antes de iniciar tratamiento con estos antirretrovirales es preciso realizar un estudio de tropismo (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

El único fármaco comercializado de este grupo es el maraviroc (MVC), aprobado por la EMEA para el tratamiento de pacientes adultos pretratados infectados solo por VIH-1 con tropismo CCR5 detectable (Tabla 9). Según los datos de un ensayo clínico en pacientes sin terapia previa en el que se comparaba la eficacia de MVC con EFV, no se consiguió demostrar la no inferioridad de MVC frente a EFV para el criterio de valoración de 50 copias/mL en pacientes *naïve* (Saag et al., 2007). MVC se une a la región proteica del co-receptor CCR5 exterior a la membrana, provocando un cambio estable de su conformación y haciéndola inasequible para las quimiocinas del VIH. Por tanto, se trata de una forma de inhibición alostérica no competitiva. De esta manera, el VIH con tropismo CCR5 no es capaz de actuar sobre tal co-receptor, impidiendo la unión del VIH a la célula y, consecuentemente, la infección por el VIH de los linfocitos.

### II.2.2.5. Inhibidores de la integrasa

Estos fármacos inhiben la integrasa, enzima fundamental en el ciclo de replicación del VIH, ya que cataliza la inserción del ADN viral en el genoma de la célula huésped, siendo esta integración necesaria para mantener la estructura genómica del virus y para su expresión genética y replicación viral. El primer fármaco de esta familia es el raltegravir (RTG), activo frente a cepas de VIH-1 con mutaciones de resistencia a las

tres familias clásicas de fármacos antirretrovirales, y frente a cepas no expuestas (Tabla 9). Raltegravir está indicado, en combinación con otros antirretrovirales, en el tratamiento de la infección por VIH en pacientes adultos tanto *naïve* como previamente tratados y en situación de fracaso virológico (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

**Tabla 9. Características farmacológicas de los inhibidores del co-receptor CCR5 e inhibidores de la integrasa**

<b>Nombre genérico</b>	<b>Maraviroc (MVC)</b>	<b>Raltegravir (RTG)</b>
<b>Dosis recomendada</b>	300 mg BID en ausencia de inhibidores o inductores de CYP3A4. 150, 300 ó 600 mg BID según las interacciones.	400 mg BID
<b>Formas farmacéuticas</b>	Comp. 150 y 300 mg	Comp. 400 mg
<b>Biodisponibilidad oral</b>	23-33 %	86 %
<b>Vida media plasmática</b>	14-18 h	9 h
<b>C<sub>max</sub></b>	0,618 µg/mL	4,5 µM
<b>CI</b>	CI <sub>90</sub> : 2 nM/mL	CI <sub>95</sub> : 31 nM/mL
<b>Penetración en LCR</b>	No disponible	69 %
<b>Actividad</b>	VIH-1 tropismo R5	VIH-1,2, tropismo R5, X4 y dual
<b>Restricción dietética</b>	No	No
<b>Metabolización</b>	Hepática CYP3A4 (no inducción ni inhibición)	Glucuronidación (UGT1A1) No inducción-inhibición de CYP3A4
<b>Excreción</b>	Renal 20 % Heces 76 %	Renal 32 % Heces 51 %
<b>Seguridad en embarazo (FDA)</b>	B	C
<b>Efectos adversos</b>	Náuseas, vómitos, dolor abdominal Parestesia Erupción cutánea Astenia	Diarrea, náuseas Cefalea

*Fuente:* Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

### II.2.3. Estrategias actuales de tratamiento antirretroviral

Actualmente no existen suficientes evidencias científicas para recomendar en la práctica clínica el TAR a los pacientes con **infección aguda** por VIH, a no ser que existan manifestaciones clínicas graves o una duración prolongada de los síntomas. El iniciar el tratamiento antirretroviral en la infección aguda tendría ventajas e inconvenientes. El tratamiento permitiría teóricamente: acortar la duración de la sintomatología, reducir el riesgo de transmisión del VIH (muy elevado durante la infección aguda), suprimir la replicación viral y restaurar el sistema inmunitario, reducir la diversidad viral y el número de células infectadas (reservorio), y preservar o restaurar la inmunidad específica frente al VIH, tanto proliferativa (mediada por los linfocitos T CD4+) como citotóxica (mediada por los linfocitos T CD8+). Sin embargo, el iniciar el TAR en la fase aguda no erradica la infección, por lo que la duración del tratamiento debería ser indefinida, además del riesgo asociado de desarrollo de resistencias si la adherencia no es adecuada, la aparición de toxicidad aguda y crónica, y el potencial tratamiento innecesario de los pacientes en los que la enfermedad no hubiera progresado de manera natural (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

En pacientes con **infección crónica** sin tratamiento previo, se debe valorar individualmente cuándo iniciar el TAR y qué combinación de fármacos utilizar, sopesando las ventajas e inconvenientes de todas las opciones, intentando adaptar el esquema terapéutico al estilo de vida, y valorando el riesgo de mala adherencia. La decisión de iniciar el TAR debe basarse en tres elementos: la sintomatología, el recuento de linfocitos T CD4+ y la CVP. Las últimas recomendaciones del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) y del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA del Ministerio de Sanidad y Consumo indican que en todos los pacientes con una infección por VIH sintomática (eventos B y C de la clasificación de los CDC) debe iniciarse el TAR (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009). Si el paciente está asintomático, el inicio de TAR se basará en la cifra de linfocitos T CD4+/ $\mu$ L, en la carga viral plasmática y en la presencia de determinadas comorbilidades o características individuales (Tabla 10).



**Tabla 10. Indicaciones del TAR en pacientes con infección por VIH**

<i>Número de CD4/<math>\mu</math>L</i>	<i>Paciente sintomático</i>	<i>Paciente asintomático</i>
$\leq 350$	Recomendar siempre tratamiento	Recomendar siempre tratamiento *
350-500	Recomendar siempre tratamiento	Recomendar en determinadas ocasiones **
$> 500$	Recomendar siempre tratamiento	Diferir en general. Considerar en determinadas ocasiones **

\*  $< 200$ : nivel A de evidencia (estudios aleatorizados); 200-350: nivel B de evidencia (cohortes o casos-contróles).

\*\* CVP  $> 100.000$  copias/mL; proporción de CD4  $< 14\%$ ; cirrosis hepática; hepatitis B con indicación de tratamiento; hepatitis C crónica; edad  $> 55$  años; riesgo cardiovascular elevado; nefropatía VIH.

Fuente: Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

En el momento actual el tratamiento de elección de la infección por VIH son las combinaciones de al menos tres fármacos que incluyan dos ITIAN y uno/dos IP o un ITINAN (Tabla 11). Con la mayoría de ellas se consigue una carga viral de  $< 50$  a  $< 20$  copias/mL en más del 70% de casos a las 48 semanas (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009); en cualquier caso, la elección de un régimen determinado debe individualizarse en cada paciente. En general, para el paciente que va a iniciar TAR, las pautas basadas en un ITINAN ofrecen ventajas sobre aquellas constituidas por un inhibidor de la proteasa potenciado, ya que presentan alta eficacia, mayor sencillez, menos interacciones farmacocinéticas relevantes, un perfil metabólico más favorable y menor coste. Además, debido a su baja barrera genética para el desarrollo de resistencias, los ITINAN deben recomendarse en pacientes sin tratamiento previo. Sin embargo, la ventaja principal de los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir es su alta barrera genética, siendo por tanto preferibles a los ITINAN en casos de resistencias primarias o en pacientes expuestos a periodos prolongados y repetidos de no adherencia al TAR.

Existe muy poca experiencia clínica con la combinación de fármacos antirretrovirales de las tres familias (ITIAN, ITINAN e IP); aunque este TAR puede ser muy potente, su complejidad y toxicidad, y la limitación de futuras opciones terapéuticas en caso de fracaso, no lo hacen recomendable como tratamiento de inicio. Lo mismo ocurre con las pautas que incluyen solamente dos IPs. Por otro lado, la evidencia científica no apoya que el uso de más de tres fármacos antirretrovirales en el tratamiento de inicio produzca mejores resultados que la pauta convencional con tres fármacos (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

**Tabla 11. Combinaciones recomendadas del TAR en pacientes con infección por VIH sin terapia previa**

<i>Combinaciones posibles</i>	<i>Pautas</i>		
	Un fármaco de columna A + uno de columna B + uno de columna C		
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b> <sup>4,5</sup>
<b>Pautas preferentes</b> <sup>1</sup>	Tenofovir (TDF) Abacavir (ABC) <sup>3</sup>	Emtricitabina (FTC) Lamivudina (3TC)	Efavirenz (EFV) Lopinavir/ritonavir (LPV/r) BID Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) BID Atazanavir/ritonavir (ATV/r) QD Saquinavir/ritonavir (SQV/r) BID Darunavir/ritonavir (DRV/r) QD
<b>Pautas alternativas</b> <sup>2</sup>	Zidovudina (AZT) Didanosina (ddI) Estavudina (d4T)		Nevirapina (NVP) Lopinavir/ritonavir (LPV/r) QD Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) QD Atazanavir (ATV) Fosamprenavir (FPV) BID
<b>Pauta en caso de no poder utilizar IP o ITINAN</b>	ABC + 3TC + AZT c/s TDF 3TC + AZT + MVC <sup>6</sup>		
<b>Pautas contraindicadas</b>	– Pautas con las siguientes combinaciones de ITIAN: AZT + d4T, FTC + 3TC. – ABC + 3TC + TDF. – ddI + 3TC + TDF. – d4T + ddI + ABC.		

<sup>1</sup> aquellas que se apoyan en datos de ensayos clínicos, que tienen una eficacia y durabilidad óptimas, con una tolerabilidad aceptable y que además son fáciles de usar. ABC debe ser usado con precaución en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Comparado con TDF+FTC, ABC+3TC ha presentado un riesgo incrementado de fracaso virológico en pacientes con cargas virales mayores de 100.000 copias/mL en un ensayo clínico en el que el tercer fármaco era EFV o ATV/r.

<sup>2</sup> aquellas que también han demostrado su eficacia en ensayos clínicos, pero que son menos eficaces, más tóxicas o más complejas de tomar. La combinación AZT+3TC es eficaz pero presenta un riesgo de lipoatrofia mayor que TDF+FTC o ABC+3TC. La combinación ddI+3TC es eficaz pero el riesgo de lipoatrofia es similar a la combinación AZT+3TC. El d4T sólo debe usarse en situaciones excepcionales por su toxicidad.

<sup>3</sup> se recomienda que antes de iniciar tratamiento con ABC se realice test de genotipificación de HLA-B5701.

<sup>4</sup> EFV ha demostrado en un estudio tener un riesgo menor de fracaso virológico que LPV/r. FPV/r, DRV/r, ATV/r y SQV/r han demostrado no ser inferiores a LPV/r, pero no se han comparado con EFV. El balance global de riesgo/beneficio favorece a EFV frente a NVP. IP no potenciados sólo se utilizarán cuando no se pueda administrar la dosis de RTV.

<sup>5</sup> LPV/r QD ha demostrado no inferioridad respecto a LPV/r, pero esta indicación no está aprobada por la EMEA

<sup>6</sup> MVC no está aprobado por la EMEA como tratamiento de inicio. Sólo debe emplearse como primer tratamiento en pacientes que estén infectados por virus R5 trópico cuando no sea posible el tratamiento con no-nucleósidos ni inhibidores de la proteasa

*Fuente:* Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

Los motivos habituales de cambio del TAR son el fracaso terapéutico, la aparición de toxicidad o intolerancia, la falta de adherencia y la simplificación de un régimen terapéutico complejo a uno más sencillo.

El fracaso terapéutico puede ser definido desde tres puntos de vista: clínico, inmunológico y virológico. La toma de decisiones de cambio de TAR por fracaso terapéutico suele realizarse en base a criterios virológicos. En esta situación, como principio general, es recomendable cambiar el tratamiento lo antes posible, para evitar la acumulación de mutaciones y la elevación de la CVP, facilitando de esta manera la respuesta al nuevo tratamiento. Se debe realizar un estudio de resistencias mientras el paciente está recibiendo el tratamiento que ha fracasado o durante las 4 semanas siguientes a su suspensión.

La elección de un nuevo tratamiento tras el fracaso terapéutico obliga a analizar las causas que lo motivaron, especialmente la adherencia al TAR, las interacciones medicamentosas y las posibles toxicidades presentadas ante determinados fármacos antirretrovirales (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

El objetivo terapéutico tras un primer fracaso terapéutico es conseguir de nuevo una CVP indetectable ( $< 50$  copias/ml). En función del TAR de inicio se recomiendan distintas combinaciones de fármacos (Tabla 12).

**Tabla 12. Combinaciones de segunda línea recomendadas según el TAR de inicio en pacientes con fracaso terapéutico**

<i>TAR de inicio</i>	<i>TAR de segunda línea</i>
3 ITIAN	2 ITIAN nuevos <sup>1</sup> + 1 ITINAN 2 ITIAN nuevos <sup>1</sup> + IP/r 2 ITIAN nuevos <sup>1</sup> + 1 ITINAN + IP/r
2 ITIAN + 1 ITINAN	2 ITIAN nuevos <sup>1</sup> + IP/r o ETR
2 ITIAN + IP	2 ITIAN nuevos <sup>1</sup> + 1 ITINAN 2 ITIAN nuevos <sup>1</sup> + IP/RTV <sup>2</sup> 1 ó 2 ITIAN nuevos + 1 ITINAN + IP/r <sup>3</sup>

<sup>1</sup> elegidos según el resultado de las pruebas de resistencia.

<sup>2</sup> esta opción se limitaría a situaciones sin mutaciones de resistencia frente al nuevo tratamiento.

<sup>3</sup> todos los fármacos elegidos según el resultado de las pruebas de resistencia. Esta alternativa puede estar particularmente indicada en pacientes que no han presentado problemas de adherencia y en los que el fracaso ha estado motivado predominantemente por problemas de potencia antiviral, de farmacocinética o de resistencia.

*Fuente* Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008). Disponible en: <http://www.msc.es;http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

Se denomina terapia de rescate al tratamiento tras el fracaso de al menos dos líneas de TAR. El mult fracasado conlleva menores posibilidades de éxito en las sucesivas líneas de TAR, y un aumento en la incidencia de SIDA y muerte. El objetivo terapéutico es conseguir de nuevo la máxima supresión viral (<50-400 copias/mL). Para ello, deben existir al menos dos fármacos plenamente activos en el nuevo régimen terapéutico, algo que hoy día es posible gracias a la aparición de las nuevas familias de fármacos. Además deberá contar con otros fármacos ya utilizados que conserven cierta actividad en la prueba de resistencias y sean bien tolerados por el paciente.

Se define como infección por VIH multirresistente, con escasas opciones terapéuticas, cuando los estudios de resistencia indican resistencia elevada a todos los ITIAN, ITINAN e IP. En el momento actual, con fármacos frente a nuevas dianas terapéuticas y con nuevos IP e ITINAN que mantienen eficacia antiviral, es difícil encontrar pacientes que reúnan estas condiciones, aunque es muy posible que esta situación reaparezca en un futuro próximo. El objetivo terapéutico debe ser conseguir de nuevo una CVP indetectable mediante el empleo de combinaciones de tres fármacos totalmente activos frente al virus resistente, incluyendo a las nuevas familias de fármacos antirretrovirales.

Cuando resulte imposible diseñar un TAR con tres fármacos activos, un tratamiento constituido por dos fármacos activos, junto a otros que conserven cierto grado de actividad antiviral, puede resultar eficaz en un porcentaje elevado de casos. Así, las combinaciones de DRV/r + ETR + T-20 o DRV/r + RTG + T-20 han demostrado ser eficaces en pacientes no tratados previamente con enfuvirtida. Si existiera fracaso previo o intolerancia a enfuvirtida, podría sustituirse por MVC siempre y cuando el virus mantenga tropismo R5 (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

## **II.3. Adherencia al tratamiento antirretroviral**

### **II.3.1. Definición e importancia de la adherencia al tratamiento antirretroviral**

El objetivo del tratamiento antirretroviral es conseguir la supresión profunda y duradera de la replicación viral. Uno de los principales factores que influye en la eficacia es la adherencia al tratamiento. Los términos "adherencia" y "cumplimiento" se empleaban, con frecuencia, de forma indistinta. En un principio, solamente se utilizaba el término "cumplimiento" para definir la toma correcta de los medicamentos, mientras que hoy día está completamente consensuado el uso del término "adherencia al tratamiento antirretroviral", entendida como una actitud del paciente que implica un compromiso con respecto a la medicación prescrita por el médico, con una participación activa en la elección y el mantenimiento del régimen terapéutico (Knobel et al., 2000; Chisholm-Burns & Spivey, 2008).

Las últimas recomendaciones para mejorar la adherencia al TAR publicadas por GESIDA/SEFH/PNS definen la adherencia como "la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control del tratamiento antirretroviral que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral" (Escobar et al., 2008). Por tanto, la adherencia al TAR no es un objetivo en sí misma, sino una condición esencial para conseguir la eficacia del tratamiento.

Estudios realizados con los primeros tratamientos de gran eficacia demostraron que la máxima eficacia con el tratamiento antirretroviral requiere una adherencia prácticamente perfecta, de más del 95 % de las tomas (Knobel et al., 1998; Paterson et al., 2000). En uno de los citados trabajos se estableció una clara relación entre el grado de cumplimiento y la efectividad: el 81 % de los pacientes con un cumplimiento superior al 95 % consiguieron viremias indetectables, en comparación con el 64 % de los pacientes con un cumplimiento del 90-95 %. La proporción de pacientes con viremias indetectables disminuía al 50 % cuando el cumplimiento era del 80-90 % y

hasta el 25 % con un cumplimiento del 70-80 %. Tan sólo el 6 % de los pacientes que cumplían menos del 70 % consiguieron la supresión viral (Paterson et al., 1999).

Investigaciones posteriores confirmaron la relación entre el grado de adherencia y la efectividad del TAR (Kitahata et al., 2004; Low-Beer et al., 2000; Nachega et al., 2007; Tuboi et al., 2005; Wood E. et al., 2004), la progresión a SIDA (Bangsberg et al., 2001) e incluso la mortalidad (Carmona et al., 2000; García de Olalla et al., 2002; Hogg et al., 2002; Moore et al., 2005; Wood E. et al., 2003). En el estudio llevado a cabo por Carmona et al. la tasa de mortalidad en los pacientes adherentes al TAR fue del 1,8 %, frente al 8,4 % en los pacientes no adherentes. La adherencia al TAR también se asoció a un menor riesgo de muerte en el estudio publicado por Moore et al., sugiriendo que los pacientes no adherentes presentaban mayor riesgo de mortalidad porque eran más propensos a desarrollar respuestas virológicas e inmunológicas incompletas al TAR. Según Wood E. et al. la probabilidad de supervivencia a los 48 meses tras el inicio del TAR fue significativamente mayor en los pacientes adherentes comparados con los no adherentes, independientemente del recuento de linfocitos T CD4+ al inicio del tratamiento.

Otros estudios sugieren que con niveles menores de adherencia, de aproximadamente un 75 % de las tomas, pueden conseguirse los objetivos terapéuticos con regímenes basados en ITINAN, e incluso con IPs potenciados (Bangsberg, 2006; Gulick, 2006; Maggiolo et al., 2005; Shuter et al., 2007), porque estos fármacos presentan una mayor potencia y concentraciones plasmáticas más elevadas al final del periodo de dosificación (concentración valle), lo que les haría menos susceptibles al fracaso en el caso de retraso u olvido de dosis aisladas (Escobar et al., 2008; Pulido & Hernando, 2006).

Por otro lado, existe una compleja relación entre la adherencia al TAR y el desarrollo de resistencias, mucho más de lo que se pensaba hasta hace poco tiempo. Las características virológicas del VIH determinan que, cuando existen niveles subterapéuticos de los fármacos antirretrovirales, el virus pueda replicarse y desarrollar resistencias, por lo que siempre se ha asociado la no adherencia con un aumento del riesgo de resistencias. Pero hoy se sabe que la potencia antiviral intrínseca de cada



régimen es otro factor esencial en la eficacia del TAR, de tal manera que a igualdad de adherencia, un régimen más potente seleccionará menos resistencias que un régimen poco potente, incapaz de controlar la replicación viral en un elevado número de pacientes y con el que se puedan generar virus resistentes aún en presencia de una adherencia del 100 %. Este es el caso de los tratamientos basados en IPs no potenciados, donde se puede comprobar aparición de resistencias con niveles altos de cumplimiento, o de las combinaciones de tres ITIAN, en los que a pesar de una buena adherencia, se produce una mayor tasa de fracaso. Por el contrario, se ha demostrado que la aparición de resistencias es muy difícil en el caso de los IPs potenciados, independientemente del nivel de adherencia (Bangsberg et al., 2007; Maggiolo et al., 2007), mientras que en los tratamientos con ITINAN, las resistencias no aparecen en pacientes adherentes, pero sí en los poco adherentes (Harrigan et al., 2005; Parienti et al., 2004).

Por tanto, el grado de adherencia necesario para obtener el máximo beneficio dependerá del régimen empleado, de la farmacocinética y farmacodinamia de cada uno de los fármacos usados y de factores relacionados con el virus y el paciente. El tratamiento de la infección por VIH presenta todos los factores que dificultan la adherencia: más de un fármaco, más de una toma al día, presencia de efectos adversos y tratamientos prolongados, etc., por lo cual alcanzar el objetivo de la adherencia óptima en cada caso representa un auténtico desafío para el paciente y para el personal sanitario (Knobel et al., 2000).

En el seno del Sistema Público de Salud Español, la falta de adherencia al TAR debe ser contemplada como un problema de ineficiencia que impide alcanzar la efectividad clínica que puede conseguirse con los recursos de que se dispone para el tratamiento de la infección por el VIH. Si atendemos a los datos referidos por Escobar et al., hasta el año 2005 los estudios realizados mostraban que entre el 20 y el 50 % de los pacientes con TAR presentaban una adherencia inadecuada al mismo (Escobar et al., 2008). La adherencia incorrecta al tratamiento también incluye aspectos como la omisión de tomas, la reducción de la dosis prescrita, no respetar los intervalos o las frecuencias de administración correctas, no ajustarse a los requerimientos de administración en relación con las comidas u otras circunstancias (Nilsson Schönnesson et al., 2007; Knobel et al., 2000).

### II.3.2. Factores que influyen en la adherencia

Las últimas recomendaciones para mejorar la adherencia al TAR publicadas por GESIDA/SEFH/PNS clasifican los factores que influyen en la adherencia al tratamiento antirretroviral en cuatro categorías: relacionados con el paciente, la enfermedad, los fármacos prescritos y el entorno asistencial (Escobar et al., 2008).

#### II.3.2.1. Factores relacionados con el paciente

Diversos estudios han investigado si existe algún tipo de relación entre las características sociodemográficas y la adherencia, pero solo algunos han encontrado asociación de la adherencia con la edad (Escobar et al., 2003; Paterson et al., 2000), la raza, el nivel cultural (Roca et al., 2000) o la situación económica (Escobar et al., 2008). Por otro lado, los pacientes con domicilio fijo y soporte social parecen presentar una mejor adherencia que los que no lo tienen (Escobar et al., 2003; Mehta et al., 1997).

Los factores de carácter psicológico como la ansiedad, la depresión, el estrés (Escobar et al., 2008) o las enfermedades psiquiátricas dificultan la adherencia al TAR (Kindelan Jaquotot et al., 2002). Igualmente, la adicción activa a drogas o alcohol se han identificado como factor de riesgo relacionado con una mala adherencia (Escobar et al., 2003; Martín-Sánchez et al., 2002; Södergård et al., 2006). También las actitudes y creencias de los pacientes respecto a la medicación, la enfermedad y el equipo asistencial condicionan la aceptación y cumplimiento del tratamiento antirretroviral. (Escobar et al., 2008; Godin et al. 2005; Kerr et al., 2004; Mehta et al., 1997; Mills et al., 2006; Moralejo et al., 2006; Södergård et al., 2006; Viswanathan et al., 2005). En este sentido, se ha publicado en España el estudio ARPAS, en el que se ha demostrado que la satisfacción de los pacientes con su TAR tiene una relación directa con la adherencia al mismo (Ventura et al., 2007).

La auto-eficacia, que es la fuerte creencia de los pacientes en su capacidad de adherencia al TAR, también ha sido identificada en los últimos años como un factor directamente relacionado con la adherencia al TAR (Lynam et al., 2009; Reynolds et al., 2004; Viswanathan et al., 2005).

### II.3.2.2. Factores relacionados con la enfermedad

El estado de salud de cada paciente y la percepción de la enfermedad también puede influir en la adherencia (Rubio et al., 2000). Los estudios que evalúan la relación entre el estadio CDC de la enfermedad y la adherencia han obtenido resultados contradictorios, pero en uno de ellos, los pacientes en estadio B o C presentaban una mejor adherencia que los pacientes en estadio A, ya que asociaban la mala adherencia con un mayor riesgo de complicaciones (Gao et al., 2000).

El conocido mal pronóstico que presenta la enfermedad en ausencia de tratamiento puede ser de ayuda para comprender la necesidad del mismo y mejorar la adherencia, aunque el tratamiento sea complejo y presente efectos adversos (Knobel et al., 2000).

### II.3.2.3. Factores relacionados con el régimen terapéutico

Diversos estudios han demostrado que la adherencia de los pacientes a tratamientos crónicos disminuye cuando aumentan el número de fármacos y la frecuencia de administración (Claxton et al., 2001; Osterberg & Blaschke; 2005). Los regímenes antirretrovirales no son una excepción, y estudios específicos también han demostrado que la adherencia es menor cuanto mayor es la complejidad del TAR (Escobar et al., 2003; Mehta et al., 1997).

La interferencia con los hábitos diarios y el condicionamiento de determinados fármacos antirretrovirales a ser administrados en presencia o no de alimentos, también dificulta el cumplimiento y es la causa de que algunos de los pacientes abandonen los tratamientos o no los cumplan correctamente (Hawkins, 2004; Kindelan Jaquotot et al., 2002).

La aparición de efectos adversos constituye un factor claramente relacionado con la adherencia al TAR. Un elevado número de pacientes abandona el tratamiento para evitar la sintomatología que les producen las reacciones adversas, independientemente de su relevancia clínica (Escobar et al., 2008; Mehta et al., 1997; Sommet et al., 2003).

En dos estudios en los que se entrevistó a 49 personas VIH + residentes en la Comunidad Valenciana, los pacientes refirieron la lipodistrofia y el deterioro hepático asociado al TAR como unos de los principales factores que dificultan la adherencia (Fuster & Fuster, 2006).

### II.3.2.4. Factores relacionados con el entorno asistencial

La adherencia al tratamiento antirretroviral está influida por la relación que se establezca entre el equipo asistencial y el paciente. La confianza, continuidad, accesibilidad, flexibilidad y confidencialidad con el médico y el resto del equipo son factores que influyen de manera favorable (Escobar et al., 2008; Mills et al., 2006; Södergård et al., 2006).

La toma de decisiones conjuntas entre el médico y el paciente en un marco de confianza, así como el adecuado flujo de información acerca de la enfermedad entre ambos, es fundamental para favorecer la adherencia y conseguir un nivel óptimo de calidad asistencial. El equipo asistencial debe ser preferentemente multidisciplinario y formado por médico, enfermero, farmacéutico, asistente social y psicólogo (Knobel et al., 2000).

### II.3.3. Métodos para valorar la adherencia

Debido a la elevada importancia del grado de adherencia al tratamiento antirretroviral, se han desarrollado a lo largo de los años diversos métodos de medida de la misma. Todos ellos presentan limitaciones, por ello, lo ideal es utilizar combinaciones de los mismos a fin de compensar sus carencias. Los métodos para la valoración de la adherencia se clasifican en directos e indirectos.

#### II.3.3.1. Métodos directos

Están basados en parámetros bioquímicos cuantificables. La determinación de concentraciones plasmáticas de antirretrovirales es la única medida objetiva y específica

de adherencia al tratamiento antirretroviral, pero su elevado coste y sofisticación limita su aplicación en la práctica clínica diaria (García Díaz, 2005). Además, si bien se han observado unos niveles de fármacos inferiores en los pacientes no adherentes y una buena correlación entre las concentraciones plasmáticas y los cuestionarios, se han encontrado concentraciones consideradas adecuadas en un porcentaje importante de pacientes con una baja adherencia auto-referida. Por otro lado, existen muchas variables intra e interindividuales que condicionan el comportamiento cinético de los fármacos antirretrovirales, por lo que el establecimiento de un umbral estándar para clasificar a los pacientes como adherentes o no resulta cuestionable (Escobar et al., 2008).

En los últimos años se ha estudiado la detección de antirretrovirales en orina como posible método de medida de la adherencia, pero los datos disponibles son aún muy limitados (Kumar et al., 2006). También se han utilizado algunos marcadores basados en cambios biológicos producidos por la medicación antirretroviral para evaluar la adherencia al tratamiento, pero su baja sensibilidad y especificidad limita su uso (García Díaz, 2005).

La evolución clínica y el resultado virológico e inmunológico no deberían considerarse métodos de estimación de la adherencia, sino más bien la consecuencia de esta. En ese sentido, los estudios de adherencia deberían considerar sistemáticamente la relación entre sus resultados y los resultados virológicos de forma prospectiva (Escobar et al., 2008).

### II.3.3.2. *Métodos indirectos*

Son los más utilizados por su sencillez, aunque no son totalmente objetivos y por tanto, son menos fiables.

#### II.3.3.2.a. *Valoración del profesional sanitario*

La valoración de la adherencia de forma directa y subjetiva por parte de los clínicos es muy frecuente. Este sistema tiende a sobreestimar la adherencia a los tratamientos frente a otros métodos (Miller et al., 2002a). La sensibilidad es muy baja, no identificándose a

muchos pacientes no adherentes, por lo que no se recomienda su utilización (Escobar et al., 2008).

### II.3.3.2.b. *Sistemas de control electrónico*

Los sistemas de control electrónico de apertura de envases tipo MEMS (*Medication Event Monitoring System*) o EDEM (*Electronic Drug Exposure Monitor*) son, hasta el momento, los métodos indirectos más objetivos y fiables para medir la adherencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes con infección por VIH (Cramer, 1995), pero actualmente su uso está prácticamente restringido al ámbito de la investigación clínica (Escobar et al., 2008). Son dispositivos a modo de tapa que contienen un microprocesador que registra la hora y día en que se ha abierto el envase. Por el momento se han convertido en el sistema más parecido al "gold standar" y algunos autores los han utilizados como método de referencia para establecer la validez de otros métodos (Arnsten et al., 2001; Knobel et al., 2002). No obstante, la utilidad de los MEMS ha sido cuestionada, no sólo por su alto coste económico, sino por otras limitaciones, como la posibilidad de que el paciente extraiga del dispositivo más de una dosis cada vez (Arnsten et al., 2001; Wendel et al., 2001).

### II.3.3.2.c. *Recuentos de medicación*

Este método consiste en calcular la adherencia mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ de unidades dispensadas} - \text{N}^{\circ} \text{ de unidades devueltas}}{\text{N}^{\circ} \text{ de unidades prescritas}} \times 100$$

Se ha utilizado con éxito en otras enfermedades crónicas debido a su bajo coste y sofisticación, pero presenta importantes limitaciones cuando se aplica al cálculo de la adherencia al TAR, porque devolver la medicación sobrante es molesto y aparatoso para el paciente, y recontarla resulta complejo para los profesionales sanitarios. Además es una medida fácilmente manipulable por parte del paciente. Actualmente se considera un método aceptable, pero en combinación con otros (Escobar et al., 2008).

### II.3.3.2.d. *Registros de dispensación*

Se basan en la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y de que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa. Así, un paciente no será adherente si no recoge a los intervalos adecuados la medicación necesaria para cubrir el periodo de tratamiento para el que se dispensa la misma, que habitualmente suele ser de 1 ó 2 meses.

Este método suele ser empleado de forma rutinaria por los farmacéuticos implicados en la atención farmacéutica a los pacientes VIH, porque el sistema de dispensación de medicación establecido en nuestro país permite aplicarlo fácilmente y, además, se ha visto que presenta una buena correlación con los resultados virológicos y aceptable especificidad y sensibilidad. Pero también posee limitaciones, como que la dispensación de la medicación no es sinónimo de cumplimiento correcto, o la subestimación de la adherencia cuando el paciente está hospitalizado, puesto que no recoge la medicación durante el ingreso. Sin embargo, desde la óptica del Servicio de Farmacia el estudio de los registros de dispensación se alza como preferente en combinación con la aplicación de cuestionarios (Escobar et al., 2008).

### II.3.3.2.e. *Cuestionarios*

En la actualidad son unos de los métodos más utilizados, tanto por su sencillez como por su economía (Ortega Valin, 2002). El procedimiento consiste en solicitar al paciente que conteste unas preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de adherencia. Es un sistema que requiere pocos recursos, asequible y adaptable a las características de cada centro (Escobar et al., 2008).

Existe una escasa homogeneidad entre ellos y son muy subjetivos, aunque se ha demostrado una correlación entre la adherencia auto-referida y la eficacia antirretroviral (Haubrich et al., 1999; Nieuwkerk & Oort, 2005). El cuestionario diseñado por Knobel et al., del grupo GEEMA, fue el primero validado en población española para estimar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Knobel et al., 2002). Se trata de un

cuestionario tipo Morinsky denominado SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*) que incluye seis puntos. Integra el carácter multidimensional de la adherencia al tratamiento y la medida de las dosis olvidadas, aunque tiene como limitaciones la predisposición del paciente a omitir aquellos aspectos negativos de su cumplimiento, así como su carácter retrospectivo, lo que hace que dependa del recuerdo. En 2007 también se validó el cuestionario SERAD en la población española, que permite una valoración cuantitativa y cualitativa de la adherencia (Muñoz-Moreno et al., 2007).

En resumen, los cuestionarios, los recuentos de medicación y los registros de dispensación del Servicio de Farmacia proporcionan valores sobreestimados de adherencia, mientras que los sistemas tipo MEMS probablemente proporcionan valores infraestimados de adherencia. En la práctica clínica puede considerarse un mínimo aceptable la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación, obtenidos con una frecuencia trimestral, aunque en el contexto de los ensayos clínicos se debe utilizar al menos uno de los métodos más objetivos: sistemas de control electrónico, determinación de concentraciones plasmáticas o recuento de medicamentos (Escobar et al., 2008).

### II.3.4. Estrategias para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral

Las recomendaciones publicadas por GESIDA/SEFH/PNS resumen las estrategias para mejorar la adherencia al TAR en tres tipos: de apoyo y ayuda, de intervención, y estrategias en la pauta terapéutica (Escobar et al., 2008).

#### II.3.4.1. Estrategias de apoyo y ayuda

Según el documento de consenso, estas estrategias deben estar dirigidas al paciente, independientemente de su nivel de adherencia, y estar centradas en la educación sanitaria, la comunicación y el apoyo psicosocial. La capacidad de trabajo en equipo de todos los integrantes del equipo pluridisciplinar de atención al paciente con VIH resulta fundamental (Escobar et al., 2008).



Es importante tener en cuenta que la mejor oportunidad para conseguir una terapia efectiva la constituye el primer tratamiento, por lo que el inicio del TAR debe posponerse hasta que el paciente esté preparado para afrontar la responsabilidad del mismo, pues excepcionalmente constituye una emergencia. El paciente debe estar informado, motivado y preparado antes de comenzar el TAR, y deben haberse resuelto los posibles trastornos concomitantes, si los hubiere (alcoholismo, depresión, adicción a drogas, etc.). Una vez que el paciente cree que es un buen momento personal para iniciar su terapia, es imprescindible que conozca con detalle el tratamiento que se le prescribe, proporcionándole información oral y por escrito de forma clara y comprensible y procurando la máxima disponibilidad posible del equipo asistencial para resolver las dudas y problemas que el paciente presente a lo largo del tratamiento. Durante el seguimiento del TAR cada profesional sanitario puede llevar a cabo actuaciones específicas sobre los pacientes para favorecer la adherencia. Estas actuaciones también fueron definidas por Escobar et al. (Escobar et al., 2008).

### II.3.4.2. *Estrategias de intervención*

Las estrategias de intervención individualizadas, basadas en estrategias psicoeducativas y de asesoramiento personal, con capacidad para adaptar el esquema terapéutico a los hábitos de vida del paciente y proporcionar estrategias de resolución de problemas han demostrado ser eficaces para incrementar la adherencia al tratamiento y mejorar la respuesta del mismo (Delpierre et al., 2003; Haddad et al., 2004; Reynolds et al., 2008). La intervención más frecuente y sencilla es la basada en la información y educación del paciente, haciéndole comprender el objetivo del tratamiento propuesto y los motivos e importancia de la adherencia. Recientemente se demostró que una medida tan simple como el empleo de pastilleros organizadores podía mejorar la adherencia de los pacientes al TAR y la supresión viral (Petersen et al., 2007). El tratamiento directo observado es otra estrategia de intervención que consiste en la observación directa del tratamiento, en la cual una persona entrenada y supervisada observa al paciente mientras este ingiere los comprimidos. Aunque esta estrategia no puede recomendarse de forma generalizada, puede ser efectiva en pacientes en situaciones especiales (reclusos, marginación social extrema y programas de mantenimiento con metadona) (Escobar et al., 2008; Macalino et al., 2007). Altice et al. publicaron en 2007 el primer ensayo

clínico que demostró la efectividad del tratamiento directamente observado frente a la auto-administración para mejorar los resultados terapéuticos del TAR en pacientes adictos a drogas (Altice et al., 2007).

### II.3.4.3. *Estrategias en la pauta terapéutica*

La complejidad del régimen terapéutico constituye una barrera importante para conseguir una adherencia óptima durante periodos prolongados en el tiempo. Recientemente se han producido avances en la terapia antirretroviral que han implicado la posibilidad de realizar tratamientos sencillos de alta potencia, en un intento de favorecer la adherencia al tratamiento. En pacientes con supresión virológica mantenida, alcanzada con una pauta compleja, puede considerarse simplificar el TAR a pautas que hayan demostrado igual o mejor eficacia.

La simplificación del TAR se entiende como el cambio de un régimen con el que se ha conseguido una adecuada respuesta virológica e inmunológica por otro que mantenga esta eficacia y permita reducir la complejidad del tratamiento, proporcionando así un beneficio en la calidad de vida del paciente que pueda traducirse en una mayor adherencia terapéutica (Ribera et al., 2002). Mediante esta estrategia se intenta conseguir que la toma de la medicación constituya una más de las numerosas rutinas diarias.

Los objetivos de la simplificación serían mantener el control virológico e inmunológico, mejorar la adherencia y la calidad de vida, así como prevenir, mejorar o resolver algunos efectos secundarios del TAR. Las razones para modificar y simplificar un tratamiento pueden ser: reducir el número de comprimidos o la frecuencia de administración, eliminar las restricciones alimentarias, mejorar una toxicidad actual o posible, reducir el riesgo de interacciones y aprovechar la conveniencia de las nuevas formulaciones, de las nuevas indicaciones o de los nuevos fármacos (Escobar et al., 2008; Negredo et al., 2006).

En la actualidad la mayoría de los pacientes inician el tratamiento con combinaciones sencillas y con posterioridad, cuando estas fracasan, pasan a tratamientos más

complejos. La simplificación ha sido una estrategia muy utilizada durante un periodo largo de tiempo, pero en 2009 las pautas con tratamientos sencillos desde el principio son la práctica habitual, quedando pocos para simplificar (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

### II.3.4.3.a. *Reducción en el número de fármacos tras un tratamiento de inducción*

Los primeros estudios de simplificación tuvieron como objetivo la reducción del número de fármacos mediante una primera fase de inducción con tres o cuatro antirretrovirales seguida de una fase de mantenimiento con menos de tres fármacos. Se desarrollaron tres estudios aleatorizados cuyos resultados indujeron a pensar que esta estrategia no es útil en el tratamiento de la infección por VIH debido a la alta tasa de fracaso virológico detectada (Ribera et al., 2002).

Aunque se publicó un estudio que desarrollaba la estrategia de inducción-mantenimiento con resultados favorables (Markowitz et al., 2005), y se ha estudiado la estrategia de simplificación a monoterapia con LPV/r tras haber conseguido la supresión virológica durante un período de inducción con triple terapia (Arribas et al., 2005; Cameron et al., 2008; Pulido et al., 2008), así como con ATV/r (Schackman et al., 2007; Swindells et al., 2006), todavía debe considerarse contraindicada, de manera general, una simplificación del TAR con una pauta que incluya menos de tres fármacos (Escobar et al., 2008). Sin embargo, en pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable al menos 6 meses, y signos o síntomas de toxicidad por los ITIAN, es posible la simplificación a LPV/r en monoterapia, según las últimas recomendaciones de GESIDA (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009).

### II.3.4.3.b. *Reducción en el número de comprimidos o de dosis*

- a) Sustitución de una pauta con IP por otra más simple también con IP: la combinación de pequeñas dosis de ritonavir con otros IP ya es una práctica clínica habitual que mejora la farmacocinética de estos fármacos, lo que permite reducir las dosis y los intervalos de dosificación o incluso mejorar los requerimientos dietéticos de los mismos (Ribera et al., 2002). Por otro lado, la

aparición del atazanavir, el único IP desarrollado para ser administrado una vez al día, bien tolerado, con buen perfil metabólico y con poco número de comprimidos, ha permitido elaborar una nueva estrategia de simplificación en la que se sustituye un IP por otro más sencillo y con mejor tolerancia (Gatell et al., 2007; Mallolas et al., 2007; Markowitz et al., 2003; Moyle et al., 2008; Rubio et al., 2008; Wood R et al., 2004).

- b) Sustitución de una pauta con IP por otra con efavirenz: se han realizado tres estudios aleatorizados y otros dos con diseño de casos-controles en los que se evalúa la sustitución del IP por efavirenz. En todos ellos la eficacia en el grupo de pacientes que recibieron EFV fue igual o mayor que en el grupo que continuó con IP (Becker et al., 2001; Hirschel et al., 2002; Katlama et al., 2000; Maggiolo et al., 2003a; Negredo et al., 2002a).
- c) Sustitución de una pauta con IP por otra con nevirapina: se han publicado cuatro estudios aleatorizados y uno de casos-controles en los que se compara sustituir el IP por NVP o continuar con el IP, cuyos resultados demuestran que la eficacia terapéutica se mantiene al simplificar el tratamiento con NVP. Además parece que el perfil lipídico mejora con la simplificación (Arranz et al., 2005; Barreiro et al., 2000; Dieleman et al., 2002; Negredo et al., 2002a; Negredo et al., 2008; Ruiz et al., 2001).
- d) Sustitución de una pauta con IP por otra con abacavir: se han realizado cinco estudios aleatorizados y uno caso-control prospectivo en los que se compara la eficacia de continuar con el IP o sustituirlo por ABC. En tres de ellos, los pacientes que sustituyeron el IP por ABC también cambiaron los ITIAN (John et al., 2003; Katlama et al., 2003; Opravil et al., 2002) mientras que en el resto, los pacientes continuaron con los mismos ITIAN que recibían antes (Clumeck et al., 2001; Maggiolo et al., 2003a; Pulvirenti et al., 2001). La eficacia global en estos estudios fue similar para ABC que para continuar con IP, observándose una mejora de la adherencia en los pacientes tratados con ABC en dos de los estudios (Clumeck et al., 2001; Pulvirenti et al., 2001). El factor fundamental que se relaciona con el fracaso virológico a ABC es la administración de pautas terapéuticas subóptimas previas con ITIAN. En el estudio en el que estas pautas eran un criterio de exclusión, la simplificación con ABC fue más eficaz que continuar con el IP (Clumeck et al., 2001).

- e) Comparación directa de efavirenz, nevirapina y abacavir en simplificación: en los estudios que han comparado directamente EFV, NVP y ABC, no se han demostrado globalmente diferencias significativas en la eficacia (Martínez et al., 2003; Martínez et al., 2007). Sí se observó un fracaso virológico mayor en el grupo de pacientes en tratamiento con ABC en relación con el desarrollo de mutaciones de resistencia a ITIAN. Por tanto, en los pacientes sin fracaso previo con ITIAN ni tratamientos subóptimos previos, se puede simplificar el tratamiento indistintamente a EFV, NVP, o ABC, pero no se recomienda simplificar a ABC, cuando existan tratamientos subóptimos previos con ITIAN. Al inicio del tratamiento de simplificación pueden manifestarse algunos efectos secundarios agudos inherentes a los nuevos fármacos (alteraciones del SNC, hipersensibilidad), pero, a largo plazo, EFV, NVP y ABC se toleran mejor que los IP. El perfil lipídico mejora con los tres fármacos y la adherencia también parece mejorar (Negredo et al., 2002b; Ribera et al., 2002; van Leth et al., 2004b).

### II.3.4.3.c. *Reducción en la frecuencia de dosificación*

En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente respecto a la reducción de la frecuencia de dosificación de los regímenes antirretrovirales y la literatura científica se ha colmado de recomendaciones, consensos, revisiones y opiniones de expertos que abogan por la administración de la dosis única diaria QD como un factor favorecedor de la adherencia al TAR (Cohen et al., 2002; Conway, 2007; Hawkins, 2004; Molina, 2008; Pulido et al., 2005; Ribera et al., 2002; Rosenbach et al., 2002; Tashima & Mitty, 2006).

Las preferencias de los pacientes también parecen claras: en una encuesta a nivel europeo que se realizó a 504 personas infectadas por VIH, se demostró la preferencia por los TAR en dosis única diaria y también por los regímenes con un menor número de comprimidos (Moyle, 2003); sin embargo, los pacientes no anteponían la frecuencia QD frente a arriesgarse a experimentar un nuevo tratamiento con mayor riesgo de efectos secundarios o menor potencia y, por otro lado, el estudio no contrastó las preferencias de los pacientes con la adherencia real al tratamiento antirretroviral. En nuestro país,

Ventura et al. evaluaron en el estudio ARPAS las preferencias y la satisfacción de los pacientes VIH respecto al TAR, y los resultados también confirmaron que, aunque los pacientes anteponen la eficacia del tratamiento a otras características como la tolerancia o la comodidad, si tienen opción de elegir, en condiciones de igual eficacia, prefieren un régimen QD (Ventura et al., 2007). En otra encuesta telefónica, realizada en Estados Unidos, también se comprobó que los pacientes asignan mayor valor a la efectividad que a la comodidad del TAR (Sherer et al., 2005).

En un trabajo llevado a cabo anteriormente, Stone et al. evaluaron las percepciones de los pacientes sobre el impacto de 10 características del TAR en la adherencia suponiendo que todos los regímenes propuestos fueran igualmente eficaces, resultando el número de comprimidos, la frecuencia de dosificación y los efectos adversos las más valoradas; combinando todos los resultados del estudio los autores llegaron a la conclusión de que el régimen ideal sería el constituido por dos comprimidos administrados QD, sin restricciones dietéticas y un perfil aceptable de efectos adversos (Stone et al., 2004).

Parece evidente que tomar la medicación una sola vez al día puede ser más sencillo para cualquier paciente en tratamiento crónico, y más para los pacientes con VIH, pero el beneficio de las pautas QD respecto a la adherencia no está, a día de hoy, completamente demostrado.

En el clásico estudio de Claxton et al., en el que se revisó la asociación existente entre el tipo de régimen terapéutico y la adherencia al tratamiento en pacientes con enfermedades crónicas, se demostró que el número de dosis diarias estaba inversamente relacionado con la adherencia al tratamiento. La adherencia era significativamente mayor en los pacientes que tomaban una única dosis diaria (79 %) frente a los pacientes que tomaban tres dosis diarias (65 %) o 4 dosis diarias (51 %), y también frente a los pacientes con dos dosis diarias (69%), pero esta última diferencia no era estadísticamente significativa. Sin embargo, la toma de los medicamentos en dosis única diaria tampoco resultaba en una adherencia perfecta (Claxton et al., 2001).

La mayoría de los estudios realizados en el ámbito del tratamiento antirretroviral en relación a la dosis única diaria no han sido diseñados específicamente para demostrar la relación entre la frecuencia de dosificación y la adherencia (Arrizabalaga et al., 2007; Barrios et al., 2005; Cassetti et al., 2007; Gallant et al., 2006; Jordan et al., 2003; Loutfy et al., 2007; Maggiolo et al., 2003b; Molina et al., 2005; Molina et al., 2007a; Montaner et al., 2006; Santos et al., 2005), y sólo algunos de ellos han comparado la adherencia entre distintos regímenes de tratamiento. Portsmouth et al. llevaron a cabo un ensayo de simplificación doble ciego, aleatorizado, en el que evaluaron la adherencia a las 24 semanas tras cambiar de un régimen BID a un régimen QD con d4T, 3TC y EFV. Los pacientes que cambiaron al régimen QD conservaron una elevada adherencia, mientras que la adherencia de los pacientes que se mantuvieron en BID se vio significativamente reducida a las 24 semanas (Portsmouth et al., 2005). Anteriormente, Negredo et al. evaluaron el cambio a una pauta QD con ddI, TDF y NVP en pacientes previamente tratados con regímenes BID basados en IPs o ITINAN. Tras 48 semanas, la proporción de pacientes con una adherencia adecuada era de un 97 % en el grupo QD, comparada con un 69,2 % en el grupo control BID (Negredo et al., 2004). Por otra parte, aunque el estudio no estaba diseñado para detectar diferencias en la adherencia, LaMarca et al. realizaron un análisis de la misma entre pacientes tratados con una combinación QD a dosis fijas de ABC + 3TC y pacientes tratados con ABC BID + 3TC QD, ambos en combinación con TDF y un IP o un ITINAN. La adherencia al TAR fue mayor, aunque no de manera estadísticamente significativa, en los pacientes del grupo QD (LaMarca et al., 2006). En el estudio CUVA, llevado a cabo en una cohorte española en 2002, se evaluó el grado de adherencia en función del empleo de pautas QD frente a BID cuando la experiencia con las pautas QD era aún escasa. La adherencia fue significativamente mayor en los pacientes con terapia QD frente a aquellos con regímenes BID, así como la satisfacción de los pacientes (Viciano et al., 2008).

Por otro lado, todavía existen cuestiones no resueltas de forma concluyente respecto a las pautas antirretrovirales QD, como son las interacciones, la toxicidad o la importancia de los olvidos de dosis. En lo que Anderson denominó “*true once-daily regimen*”, todos los fármacos deberían poderse administrar simultáneamente y no deberían presentar incompatibilidades respecto a los requerimientos dietéticos, interacciones farmacológicas o toxicidades aditivas o sinérgicas (Anderson, 2004; Hawkins, 2004).

Pero estas incompatibilidades son todavía consideraciones a tener en cuenta en muchas de las combinaciones actualmente disponibles (Tabla 13). En cuanto a aspectos farmacocinéticos, los antirretrovirales de administración QD, en comparación con los fármacos que se administran dos veces al día, presentan una prolongada vida media intracelular o plasmática, por lo que pueden mantener una concentración inhibitoria adecuada tras el periodo de dosificación de 24 h. Esto, teóricamente, podría suponer un “seguro” en caso de dosis perdidas o retrasadas, ya que ofrece mayor oportunidad que los regímenes BID de tomar la dosis olvidada antes de la siguiente administración (Cohen et al., 2002, Conway, 2007). Sin embargo, los resultados de un estudio farmacocinético que analizó el impacto de las pérdidas de dosis con IPs en dosis única diaria frente a dos dosis al día ponen de manifiesto lo contrario. Según el análisis matemático llevado a cabo en este estudio, el perder una dosis QD sería como perder dos o tres dosis consecutivas BID. Teniendo en cuenta que, según sus datos, la probabilidad de perder dos o tres dosis seguidas de BID es la mitad que la probabilidad de perder una única dosis QD, los autores afirman que los regímenes BID podrían ser superiores que los regímenes QD a la hora de mantener las concentraciones de estos fármacos en rango terapéutico (Comté et al., 2007). Por otro lado, tras una pérdida de dosis QD, existiría el riesgo de que niveles bajos del fármaco en sangre pudieran permitir la replicación del virus y la selección de virus resistentes, principalmente en el caso de fármacos con barrera genética baja como efavirenz o nevirapina (Cohen et al., 2002), aunque algunos estudios recientes de interrupciones del tratamiento durante periodos breves de tiempo parecen demostrar que suspensiones de hasta 48 horas no parecen afectar al control virológico ni a la aparición de resistencias con estos fármacos (Conway, 2007; Pulido et al., 2005).



**Tabla 13. Consideraciones para la administración simultánea de antirretrovirales en pautas QD**

<i>Combinación</i>	<i>Cuestión a considerar</i>	<i>Estrategia de resolución</i>
Abacavir + nevirapina, efavirenz o fosamprenavir	Distinguir la hipersensibilidad a abacavir del rash	Hacer HLA-B57 Experiencia clínica
Didanosina + atazanavir	Reducción en la exposición a atazanavir por la administración simultánea de didanosina (tamponada)	Administrar atazanavir una hora después de didanosina
Didanosina o efavirenz + atazanavir, LPV/r o SQV/r	Incompatibilidad en requerimientos dietéticos	Separar dosis
Tenofovir + atazanavir	Reducción de la concentración plasmática de atazanavir e incremento de la de tenofovir	Administrar atazanavir potenciado con ritonavir y monitorizar efectos adversos de tenofovir
Tenofovir + LPV/r	Ligera reducción de la concentración plasmática de LPV/r e incremento de la de tenofovir	Monitorizar efectos adversos de tenofovir
Tenofovir + didanosina	Gran aumento de la concentración plasmática de didanosina	Reducir dosis de didanosina de 400 a 250 mg ó de 250 a 200 mg (peso < 60 kg) Administrar ambas con comida

*Adaptado de:* Anderson PL. Pharmacologic perspectives for once-daily antiretroviral therapy. Ann Pharmacother 2004;38(11):1924-34.

Actualmente los esquemas recomendados prioritariamente para el TAR de inicio por los organismos nacionales e internacionales de estudio del SIDA se componen de un número pequeño de comprimidos, pudiendo ser prácticamente todos ellos administrados una vez al día (European AIDS Clinical Society, 2009; Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2009).

En España se encuentran comercializados ocho fármacos para su administración una vez al día (Tabla 14): didanosina, lamivudina, abacavir, emtricitabina, tenofovir, efavirenz, atazanavir y darunavir (Pulido et al., 2005). Cada uno de ellos ha demostrado su eficacia por separado (Goedken & Herman, 2005; Modrzejewski & Herman, 2004; Roca et al., 2005), muchos han demostrado su eficacia en combinación en pacientes

*naïve* (Cassetti et al., 2007; Gallant et al., 2006; Jordan et al., 2003; Maggiolo et al., 2003b; Molina et al., 2007a; Montaner et al., 2006; Santos et al., 2005), y ya se han publicado también estudios de simplificación de las combinaciones de fármacos de administración QD (Arrizabalaga et al., 2007; Barrios et al., 2005; DeJesus et al., 2009; Loutfy et al., 2007; Molina et al., 2005).

En 2007 la FDA y la EMEA aprobaron el primer régimen QD en un único comprimido para el tratamiento de los pacientes VIH, que combina emtricitabina, tenofovir y efavirenz a dosis fijas (Atripla® Ficha técnica). Esta combinación actualmente está indicada para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos previamente tratados con CVP < 50 copias/mL durante más de tres meses. Los pacientes no deben haber sufrido un fallo virológico en ninguna terapia antirretroviral previa, y debe haberse comprobado que no han albergado cepas del virus con mutaciones que confieran una resistencia significativa a ninguno de los tres componentes antes del inicio de su primer régimen TAR.

Estos tres fármacos están considerados en todas las guías como fármacos de primera línea y constituirían, por el momento, la combinación antirretroviral más sencilla de administrar para los pacientes que inician el TAR (Killingley & Pozniak, 2007). Sin embargo, actualmente no se dispone de datos de ensayos clínicos con Atripla® en pacientes *naïve* al tratamiento, por lo que no puede ser empleada como tratamiento de inicio. Además, no todos los pacientes tratados previamente con un elevado número de fármacos pueden ser tratados de forma efectiva con esta combinación de fármacos, y en la práctica clínica, por el momento, sigue siendo necesario emplear otros regímenes más complejos.

Tabla 14. Fármacos antirretrovirales aprobados en España para la administración QD

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis QD (mg)</i>	<i>Número de comprimidos QD</i>	<i>Vida media plasmática (h)</i>	<i>Vida media intracelular (h)</i>
<b>ITIAN/ITIAN<sup>t</sup></b> <sup>1</sup>				
Didanosina	250-400	1	0,9-1,6	25-50
Lamivudina	300	1	3-6	12-22
Emtricitabina	200	1	10	39
Tenofovir	300	1	10-15	30-60
<b>ITINAN</b> <sup>2</sup>				
Efavirenz	600	1	40-55	-
<b>IP</b> <sup>3</sup>				
Atazanavir ± ritonavir	400-300/100	2-3	8,6	-
Darunavir + ritonavir	800/100	3	-	-

<sup>1</sup> Estavudina se encuentra comercializada en Estados Unidos como una formulación de liberación sostenida que se administra QD (Zerit<sup>®</sup> XR Ficha técnica FDA).

<sup>2</sup> Actualmente se encuentra en fase de investigación la administración de nevirapina QD (Clotet 2008; Cooper & van Heeswijk, 2007; Jordan et al., 2003; Kappelhoff et al., 2005; Negredo et al., 2004; Podzamczar et al., 2009).

<sup>3</sup> Fosamprenavir y lopinavir/ritonavir están aprobados por la FDA para la administración QD (Kaletra<sup>®</sup> Ficha técnica FDA; Lexiva<sup>®</sup> Ficha técnica FDA). La EMEA no ha autorizado esa dosificación hasta la fecha.

## ***Material y Métodos***

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **III.1. Entorno asistencial**

El Área Sanitaria 4 del SERMAS (Servicio Madrileño de Salud) se encuentra geográficamente situada en el cuadrante Noreste del Municipio de Madrid. Es un área urbana cuyo hospital público de referencia es el Hospital Universitario Ramón y Cajal. Dicha Área comprende los distritos municipales de Ciudad Lineal, Hortaleza y San Blas, siendo el Hospital Universitario Ramón y Cajal el de referencia del aeropuerto Madrid-Barajas.

El Hospital Universitario Ramón y Cajal atiende a pacientes ingresados, ambulantes y externos. El Servicio de Farmacia dispone de una Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos que coordina en el Área Sanitaria 4 la dispensación y el seguimiento de la utilización de todos los medicamentos contemplados en la Resolución 14/2003, de 30 de diciembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos (Resolución 14/2003). Esta resolución establece en la Comunidad de Madrid el Programa de Asistencia Farmacoterapéutica a pacientes externos en tratamiento con medicamentos que han de ser prescritos desde un centro hospitalario aunque el paciente no requiera ingreso, así como los medicamentos incluidos en el programa, que han sido actualizados en posteriores resoluciones (Resolución 102/05; Resolución 213/08; Resolución 869/08; Resolución 288/09; Resolución 984/09). El tratamiento antirretroviral se encuentra incluido en dicha primera resolución.

Los principales parámetros de actividad asistencial de los programas de dispensación de medicamentos de la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos durante los años 2006, 2007 y 2008 se recogen en la Tabla 15.

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

**Tabla 15. Indicadores de Actividad Asistencial del Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Hospital Universitario Ramón y Cajal durante los años 2006-2008**

<i>Programa de dispensación <sup>a</sup></i>	<i>2006</i>		<i>2007</i>		<i>2008</i>	
	<i>Nº medio pacientes</i>	<i>Nº dispensa- ciones</i>	<i>Nº medio pacientes</i>	<i>Nº dispensa- ciones</i>	<i>Nº medio pacientes</i>	<i>Nº dispensa- ciones</i>
Anemia por insuficiencia renal en tratamiento con eritropoyetina	258	2.096	249	2.207	265	2.231
Anemia post-quimioterapia en tratamiento con eritropoyetina	66	895	72	968	57	754
Artritis reumatoide	91	1.214	102	1.327	102	1.281
Esclerosis lateral amiotrófica	6	78	7	91	8	94
Esclerosis múltiple	73	884	85	1.039	86	1.057
Fibrosis quística	5	65	6	82	6	72
Hepatitis B	91	1.247	96	1.414	91	1.363
Hepatitis C crónica	136	3.492	118	3.149	124	3.258
Hipertensión pulmonar	5	65	10	140	9	130
Hormona de crecimiento	94	1.085	50	628	49	611
Neutropenia post-quimioterapia en tratamiento con factores estimulantes de colonias	93	1.553	110	1.823	94	1.569
Tratamiento con factores estimulantes de colonias pre-trasplante	5	88	6	117	7	130
Tratamiento antirretroviral	888	31.671	871	28.431	897	27.263
Otros tratamientos para pacientes externos <sup>b</sup>	303	2.618	319	3.221	367	3.665
<b>Total</b>	<b>2.114</b>	<b>47.051</b>	<b>2.101</b>	<b>44.637</b>	<b>2.162</b>	<b>43.475</b>

<sup>a</sup> Establecidos en la Resolución 14/2003, de 30 de diciembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos, y posteriores actualizaciones: Resolución 102/05, Resolución 213/08, Resolución 869/08, Resolución 288/09 y Resolución 984/09.

<sup>b</sup> Incluye los programas de dispensación de medicamentos de ensayo clínico, extranjeros, uso compasivo y hemofilia.

El Servicio de Enfermedades Infecciosas realiza la atención a los pacientes con infección por VIH, prescribiendo el tratamiento antirretroviral cuando es necesario. El Servicio de Farmacia dispensa la medicación prescrita conforme a los procedimientos generales establecidos en la Resolución 14/2003, individualizados en los procedimientos normalizados de trabajo del Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos. Además de la dispensación, el farmacéutico realiza actividades de atención farmacéutica que incluyen, entre otras, el seguimiento de la adherencia al TAR y la aplicación de estrategias favorecedoras de la misma como información de medicamentos, entrega de calendarios horarios con recomendaciones de administración o pastilleros.

Todas las dispensaciones quedan registradas en el programa informático de Pacientes Externos PaciWin<sup>®</sup>. Esta aplicación permite la obtención de informes con las fechas de dispensación y la cantidad de medicación dispensada en cada fecha, a partir de los cuales es posible calcular la adherencia al TAR de cada paciente. También genera las hojas de información de medicación y los calendarios horarios de administración de fármacos.

Los pacientes pueden acudir al Servicio de Farmacia a recoger su medicación desde una semana antes de la fecha en que se les termine la correspondiente a la dispensación anterior. Pueden personarse o enviar a otra persona, siempre que aporte la tarjeta sanitaria del paciente y la receta médica. La periodicidad de la dispensación puede ser mensual o bimensual dependiendo del cumplimiento terapéutico de cada paciente, que es medido a través del seguimiento clínico del Servicio de Enfermedades Infecciosas y los registros de dispensación de medicación. En cada visita al Servicio de Farmacia los pacientes se entrevistan con el farmacéutico, quién valida la prescripción, dispensa el tratamiento para el siguiente periodo de tiempo, evalúa y promociona la adherencia al TAR aplicando las estrategias anteriormente descritas y resuelve cualquier duda o problema relacionado con la medicación que el paciente manifieste.

Los indicadores de actividad asistencial de esta área en pacientes con tratamiento antirretroviral durante 2006, 2007 y 2008 se incluyen en la Tabla 16.

**Tabla 16. Indicadores de Actividad Asistencial del Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos con Tratamiento Antirretroviral durante los años 2006-2008**

<i>Indicador</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>
<i>Nº total de pacientes en Tratamiento Antirretroviral</i>	1.429	1.515	1.571
<i>Nº total de dispensaciones a pacientes en Tratamiento Antirretroviral</i>	31.671	28.431	27.263
<i>Nº medio mensual de pacientes en Tratamiento Antirretroviral atendidos</i> <sup>1</sup>	888	871	897

<sup>1</sup> Paciente dispensado medio: es el resultado de dividir el paciente dispensado mes (número de pacientes que han recogido medicación por el número de meses dispensados a cada uno en el periodo analizado) entre el periodo de evaluación (expresado en meses).

### III.2. Diseño del estudio

Se realiza un estudio observacional, prospectivo, analítico, de cohortes cuya población diana son los pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral que recogen la medicación en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

Para realizar esta investigación se obtuvo la aprobación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid (Anexo I). Todo paciente incluido en el estudio fue informado verbalmente por el investigador, y leyó y firmó una Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado en la que se explicaba de manera detallada las características del estudio y las condiciones de su participación en el mismo (Anexo II).

### III.3. Criterios de inclusión y exclusión

#### III.3.1. Criterios de inclusión

Se seleccionan pacientes mayores de 18 años que estén recibiendo en el momento de la inclusión en el estudio esquemas de tratamiento que se puedan considerar incluidos en alguno de los siguientes grupos:



1. Grupo QD: cualquier régimen antirretroviral de administración única diaria.
2. Grupo BID: triple terapia con zidovudina, lamivudina y abacavir (Trizivir®).

### III.3.2. Criterios de exclusión

1. Pacientes incluidos en algún Ensayo Clínico autorizado en el hospital con fármacos antirretrovirales.
2. Pacientes en tratamiento con ribavirina y peginterferón para la infección crónica por el virus de la hepatitis C.

### III.3.3. Clasificación y tratamiento de las pérdidas

Se clasifican como pérdidas los casos en los que se produzca alguna de las siguientes situaciones durante el seguimiento:

1. Cambio o suspensión del régimen de tratamiento antirretroviral analizado en la investigación por prescripción del médico responsable.
2. Traslado del expediente a otro hospital.
3. No asistencia a las citas de seguimiento clínico del Servicio de Enfermedades Infecciosas.
4. No asistencia a las citas de dispensación de medicación del Servicio de Farmacia.
5. *Exitus* del paciente.

Las pérdidas no se incluyen en el análisis final de resultados.

## III.4. Estimación del tamaño muestral

Para calcular el tamaño muestral se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

- En 2005 se realizó un estudio piloto de adherencia que puso de manifiesto que los regímenes QD de 3 comprimidos se asociaban a un porcentaje de adherencia media

al TAR mayor que los regímenes BID de dos comprimidos. Además la proporción de pacientes adherentes (adherencia  $\geq 95$  %) era mayor con los regímenes QD (79 %) que con los regímenes BID (63 %) (Rodríguez et al., 2005b).

- En base a este estudio, se realizó una estimación de la prevalencia de pacientes adherentes en el grupo BID de 0,63 y en el grupo QD de 0,79 (alfa=0,05 y beta=0,20).
- Según los registros de pacientes de la base de datos PaciWin<sup>®</sup>, en el momento del diseño del estudio, la proporción relativa de pacientes que recibían los tratamientos considerados en los criterios de inclusión era aproximadamente de 4:1 para QD:BID. Así, la relación prevista de reclutado de pacientes es de cuatro pacientes del grupo QD por cada paciente del grupo BID (QD:BID; 4:1).
- Las pérdidas esperadas en la muestra se estiman en un 20 %.
- Por todo ello, se estima necesario un tamaño muestral mínimo de 83 pacientes del régimen BID y 331 pacientes del QD.

### III.5. Desarrollo del estudio

A lo largo del periodo de reclutamiento el farmacéutico investigador, responsable del estudio y de la inclusión de pacientes, está presente en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos. Tras la visita habitual de los pacientes con VIH al Servicio de Farmacia, se invita a participar en el estudio a cualquiera que esté interesado, siempre que acuda personalmente a recoger la medicación y cumpla los criterios de inclusión en el mismo.

Los pacientes que acceden a valorar su participación en el estudio son informados de forma oral y escrita mediante la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado (Anexo II) de los objetivos y características del mismo. Aquellos que finalmente consienten en participar firman de forma voluntaria el Consentimiento Informado en presencia del investigador, quien también firma el mismo y entrega al paciente su correspondiente copia del documento.

A continuación, el farmacéutico entrevista al paciente para cumplimentar una encuesta de recogida de datos (Encuesta del grupo GEEMA, Anexo III) y le informa de la metodología que se llevará cabo para la recogida del resto de información. Antes de finalizar la entrevista, se recuerda al paciente su derecho a revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento del estudio, pudiéndolo comunicar vía telefónica mediante el número proporcionado en la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado, o en cualquiera de las visitas futuras al Servicio de Farmacia.

El investigador cumplimenta en la Hoja de Recogida de Datos (Anexo IV) toda la información obtenida en el momento de la inclusión del paciente, y planifica el seguimiento posterior para la obtención del resto de datos. Todo el proceso se lleva a cabo en un área privada habilitada para garantizar la confidencialidad.

El seguimiento de cada paciente se realiza durante 12 meses desde el momento de la inclusión en el estudio, lo que supone para cada uno de ellos entre 6 y 12 visitas al Servicio de Farmacia. Las visitas sucesivas se llevan a cabo de la forma habitual en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos.

El periodo de reclutamiento de pacientes fue de 9 meses, entre julio de 2006 y junio de 2007. En septiembre y octubre de 2006 y en febrero de 2007 no se incluyeron pacientes porque el investigador no pudo estar presente en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos. El seguimiento del último paciente se completó el julio de 2008.

Para alcanzar los objetivos planteados en la investigación se establecen las siguientes consideraciones y criterios:

- Desde la aparición de los inhibidores de la proteasa, todos los esquemas de tratamiento antirretroviral están constituidos por, al menos, una triple terapia (tres fármacos distintos), pero en fechas anteriores los pacientes pudieron ser tratados con monoterapias o biterapias. Se considera un “esquema de tratamiento” a cada combinación de fármacos antirretrovirales utilizada en un paciente para tratar la infección por VIH.

- Los principios activos son proporcionados por los laboratorios formando parte de diversas formas farmacéuticas (comprimidos simples, comprimidos recubiertos, cápsulas...). En esta investigación nos referimos a cada forma farmacéutica con el nombre genérico de “comprimido”.
- Ya que el objetivo de la investigación es comparar la adherencia al TAR entre pacientes que toman regímenes de administración única diaria (QD) y pacientes que reciben regímenes de dos tomas diarias (BID), así como determinar la influencia en el grado de adherencia en cada grupo del número de comprimidos diarios y de otros factores, el esquema de tratamiento elegido como comparativo frente a los regímenes QD es la combinación de fármacos que, en el momento del diseño del estudio, constituía el régimen BID más sencillo. Esto significa que está formado por el menor número de comprimidos posibles para la administración de dos veces al día (dos comprimidos). De esta manera, si se demostrara la posible asociación entre la adherencia al TAR y el número de tomas diarias (QD vs. BID), se minimizaría el posible papel como factor de confusión del número de comprimidos diarios de cada régimen de tratamiento, puesto que el régimen BID siempre estará formado por menor o igual número de comprimidos que el régimen QD.
- Se define como régimen de administración única diaria (QD) a cualquier esquema de tratamiento constituido por una combinación de fármacos antirretrovirales que puedan ser administrados en una única toma de medicación, a la vez. Estas combinaciones podrían incluir dos principios activos co-formulados en un solo comprimido (p.ej.: emtricitabina + tenofovir (Truvada<sup>®</sup>)) o principios activos formulados de manera independiente (p.ej.: efavirenz (Sustiva<sup>®</sup>); atazanavir (Reyataz<sup>®</sup>)). Para cada principio activo se administra el número de comprimidos necesarios para alcanzar la dosis única diaria, que según los casos pueden ser 1 ó 2 comprimidos. Por tanto, el número de comprimidos de los regímenes QD puede variar, siendo siempre  $\geq 2$ .
- Se define como régimen de dos tomas diarias (BID) al esquema de tratamiento constituido por una triple terapia co-formulada de zidovudina, lamivudina y abacavir (Trizivir<sup>®</sup>) para su administración dos veces al día.

### III.6. Evaluación de la adherencia

La adherencia al tratamiento antirretroviral se considera respecto a la totalidad de la combinación de fármacos antirretrovirales administrados. Se define como paciente adherente a aquel que alcanza un porcentaje total de adherencia igual o superior al 95 %, y paciente no adherente cuando el porcentaje total de adherencia es inferior al 95 %.

La adherencia al tratamiento antirretroviral se evalúa mediante dos métodos indirectos de medida: a) los registros de dispensación de medicación del Servicio de Farmacia y b) la adherencia medida mediante un cuestionario validado. Los resultados de ambos se combinan para definir a cada paciente como adherente o no adherente.

#### III.6.1. Método A: Medida de la adherencia según los registros de dispensación del Servicio de Farmacia

El cálculo de la adherencia según los registros de dispensación de medicación se basa en la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y de que toma de forma adecuada aquella que se le dispensa (Escobar et al., 2008). Para cada paciente se registran las dispensaciones de medicación en el programa de Pacientes Externos PaciWin<sup>®</sup> y, posteriormente, se obtienen informes con las fechas de dispensación y la cantidad de medicación dispensada en cada fecha durante el periodo de estudio, a partir de los cuales se calcula el porcentaje de adherencia.

La adherencia se evalúa para el periodo de seguimiento de 12 meses. En ese tiempo cada paciente puede recibir entre 6 y 12 dispensaciones, dependiendo de si en estas se proporciona medicación para un periodo de 30 ó 60 días en función del cumplimiento terapéutico. Se cataloga como “primera dispensación” a aquella correspondiente a la fecha de inclusión en el estudio y “última dispensación” a la producida inmediatamente después de haberse cumplido 12 meses de seguimiento (más de 365 días) desde la fecha de inclusión, y que constituye el final del mismo.

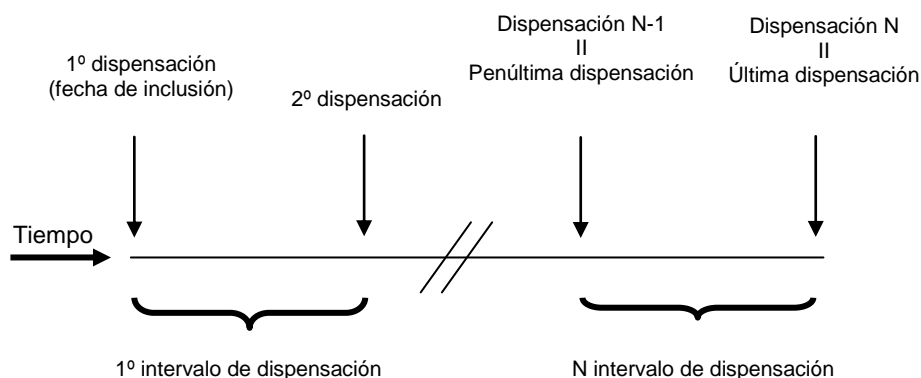
La adherencia media en el intervalo de dispensación (MID) se define como la proporción de días que un paciente dispone de suficiente medicación para tomar el 100 % de las dosis prescritas y se calcula con la siguiente fórmula (Gross et al., 2006; Grossberg et al., 2004):

$$\text{Adherencia MID (\%)} = \frac{\text{Nº de días de medicación dispensados}^*}{\text{Nº de días entre dispensaciones}^{\bullet}} \times 100$$

\* Nº de días de medicación dispensados: suma del número de días para los que se dispensa medicación, desde la primera dispensación hasta la penúltima (es decir, días con medicación disponible para cumplir el TAR).

• Nº de días entre dispensaciones: número total de días transcurridos entre la primera y la última dispensación.

En la Figura 4 se recoge el esquema de la valoración de la adherencia al TAR según este método. El número de días de medicación dispensados es la suma de los días de medicación dispensada en las N-1 dispensaciones, constituyendo el numerador de la variable adherencia. El número de días entre dispensaciones es la suma de la duración de los N intervalos de dispensación, constituyendo el denominador de la variable.



**Figura 4. Representación esquemática de la valoración de la adherencia según los registros de dispensación del Servicio de Farmacia**

De acuerdo con los procedimientos normalizados de trabajo de la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos, estos pueden acudir a recoger nuevamente medicación desde una semana antes de la fecha en que se les acabe la correspondiente a la dispensación anterior. Por tanto, si un paciente acude antes de la fecha esperada, la adherencia en ese periodo de tiempo es considerada del 100 % y no sobrecumplimiento (no adherencia > 100 %). Si durante el periodo de estudio el paciente es hospitalizado, su adherencia durante todo el ingreso se considera del 100 %, puesto que durante esos días la medicación le es administrada en el hospital.

Según el porcentaje de adherencia al TAR obtenido se clasifica al paciente como adherente o no adherente por este método de medida.

### III.6.2. Método B: Medida de la adherencia mediante cuestionario

Se utiliza el cuestionario SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*) de Knobel et al. (Knobel et al., 2002), que es llevado a cabo de manera habitual, cada 3 meses, por el Servicio de Enfermedades Infecciosas para evaluar la adherencia de todos los pacientes en tratamiento antirretroviral (Tabla 17). Se recoge el resultado del primer cuestionario de adherencia realizado al paciente en las consultas del Servicio de Enfermedades Infecciosas desde la fecha de su inclusión en el estudio.

**Tabla 17.** Cuestionario de adherencia al tratamiento antirretroviral SMAQ

***Cuestionario adherencia SMAQ***

1. ¿Alguna vez olvida tomar la medicación?  
Sí      No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?  
Sí      No
3. ¿Alguna vez deja de tomar los fármacos si se siente mal?  
Sí      No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?  
Sí      No
5. En la última semana, ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?  
A: ninguna  
B: 1-2  
C: 3-5  
D: 6-10  
E: Más de 10
6. Desde la última visita, ¿cuántos días completos no tomó la medicación?  
Días:
  - a. Se considera no adherente: 1: sí, 2: no, 3: sí, 4: sí, 5: C, D o E, 6: más de 2 días. El cuestionario es dicotómico; cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera no adherente.
  - b. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa:  
A: 95-100 % adherencia.  
B: 85-94 %  
C: 65-84 %  
D: 30-64 %  
E: < 30 %

*Fuente:* Knobel, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(4):221-31.

En función del porcentaje de adherencia al TAR obtenido, se clasifica al paciente como adherente o no adherente según este método de medida.

### III.6.3. Combinación de métodos de medida de la adherencia

Para definir a cada paciente como adherente o no adherente se combinan los resultados de los dos métodos de medida de la adherencia, considerando las limitaciones inherentes a cada uno de ellos en la identificación de pacientes como falsos adherentes o falsos positivos (Escobar et al., 2008).



Por una parte, los registros de dispensación de medicación podrían clasificar a pacientes no adherentes como adherentes: aquellos pacientes que recogen puntualmente la medicación en el Servicio de Farmacia pero que no la toman correctamente, hecho que podrían reconocer en el cuestionario. En este caso la adherencia del método A sería mayor a la adherencia del método B (Rodríguez et al., 2005a).

Por otra parte, los cuestionarios podrían clasificar a pacientes no adherentes como adherentes porque refieran tomar la medicación todos los días, aunque realmente no la recojan en las fechas programadas en el Servicio de Farmacia de acuerdo a la cantidad dispensada en la visita anterior, lo que impediría la toma correcta de los medicamentos. En este supuesto la adherencia medida por el método A sería menor a la adherencia medida por el método B (Melbourne et al., 1999).

En base a estas consideraciones, se considera paciente adherente a aquel que resulte clasificado como adherente por ambos métodos de medida, y paciente no adherente cuando uno o ambos métodos de medida de adherencia lo clasifiquen como no adherente.

### III.7. Variables

La variable dependiente del estudio es la **proporción de pacientes adherentes**. Las variables independientes son las siguientes:

- **Grupo de tratamiento:** QD o BID
- **Número de comprimidos diarios:**  $\geq 2$ .
- **Edad:** variable continua.
- **Género:** mujer/hombre.
- **Estadio de la enfermedad:** estadio según la clasificación de los CDC (CDC, 1992): A (A1, A2, A3), B (B1, B2, B3) o C (C1, C2, C3).
- **Diagnóstico de SIDA:** sí/no.
- **Prácticas de riesgo para la infección por VIH:** ADVP, contacto homo/bisexual, contacto heterosexual, transfusión sanguínea, hemofilia, transmisión vertical u otros o desconocida.

- **Adicción a drogas vía parenteral activa (ADVP):** sí/no. ADVP en el momento de la inclusión en el estudio.
- **Coinfección VHB:** sí/no.
- **Coinfección VHC:** sí/no.
- **Tiempo de enfermedad:** tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la infección por VIH y la fecha de inclusión en el estudio, en meses.
- **Tiempo en tratamiento antirretroviral:** tiempo transcurrido desde el inicio del primer tratamiento antirretroviral recibido por el paciente y la fecha de inclusión en el estudio, en meses.
- **Tiempo en tratamiento con el régimen de estudio:** tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con el régimen antirretroviral analizado y la fecha de inclusión en el estudio, en meses.
- **Número de líneas de tratamiento previas:** número de esquemas de tratamiento antirretroviral recibidos antes del régimen actual.
- **Número de fármacos antirretrovirales previos:** número de fármacos antirretrovirales distintos recibidos antes del tratamiento actual.
- **Estado civil:** casado, soltero, separado/divorciado, viudo o pareja estable.
- **Tener hijos:** sí/no.
- **Nivel de estudios:** ninguno, educación básica, formación profesional, bachillerato o estudios universitarios.
- **Consumo de sustancias tóxicas:** tabaco, alcohol, *Cannabis*, drogas de diseño, cocaína, heroína, metadona u otros.
- **Convivencia familiar:** solo/acompañado
- **Apoyo familiar:** se evalúa en las preguntas 13-15 de la encuesta (Anexo III).
- **Conflictos en el núcleo de convivencia:** ninguno, económico-laboral, consumo de drogas, falta de comunicación u otros.
- **Situación laboral:** trabajo, paro, pensionista u otros.
- **Apoyo social:** se evalúa en las preguntas 18-20 de la encuesta (Anexo III).

La edad, género, estado civil, tener hijos, nivel de estudios, consumo de sustancias tóxicas, convivencia familiar, conflictos en el núcleo de convivencia, situación laboral y cuestiones relacionadas con el apoyo familiar y social se obtienen de una encuesta

estructurada, adaptación de una encuesta validada del grupo GEEMA (Anexo III) en el momento de la inclusión en el estudio.

Las prácticas de riesgo para la infección por VIH, ADVP, tiempo de enfermedad y estadio de la enfermedad se recogen de la historia clínica del paciente. El número de comprimidos diarios, tiempo en tratamiento antirretroviral y tiempo en tratamiento con el régimen de estudio, número de líneas de tratamiento previas y número de fármacos antirretrovirales previos se obtienen de las bases de datos de dispensación de medicación a pacientes externos *Drugs Use Evaluation* (DUE<sup>®</sup>) y *PaciWin*<sup>®</sup>.

Según las “Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral”, la evolución clínica y el resultado virológico e inmunológico se consideran consecuencia de la adherencia (Escobar et al., 2008). En ese sentido, indican que los estudios de adherencia deberían evaluar sistemáticamente la relación entre sus resultados y los resultados virológicos e inmunológicos de forma prospectiva.

Por ello, para cada paciente se evalúan los resultados clínicos del TAR según la respuesta virológica (carga viral plasmática) e inmunológica (recuento de linfocitos T CD4+), así como su relación con la adherencia. Los valores de CVP y número de linfocitos T CD4+ se obtienen en el momento de la inclusión del estudio (medida más reciente antes de la fecha de inclusión) y al final del mismo (última medida antes de la finalización del periodo de seguimiento). Ambos datos se recogen de la historia clínica del paciente.

### III.8. Análisis de datos

Las variables cualitativas se definen por sus frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se definen por la media y la desviación estándar, en el caso de cumplir la asunción de normalidad, y por la mediana y el rango intercuartil, en el caso contrario. Las frecuencias se comparan con la prueba de  $\chi^2$  o la prueba alternativa de

Fisher, mientras que las medias o medianas se comparan mediante la *t* de Student para muestras independientes o la prueba de Mann-Whitney.

Para cuantificar la asociación entre el grupo de tratamiento y la adherencia al TAR se calcula una estimación del riesgo mediante el Odds Ratio y su intervalo de confianza. Se aplica el mismo cálculo para cuantificar la asociación entre el resto de variables independientes y la adherencia al TAR (análisis univariante).

Para valorar la influencia del número de comprimidos diarios en la relación entre el grupo de tratamiento y la adherencia al TAR se estratifica el grupo QD según el número de comprimidos diarios, y se realiza una comparación directa entre los subgrupos de tratamiento QD y el grupo BID. Para ello, se realiza un análisis de regresión logística univariante entre los grupos de tratamiento estratificados en función del número de comprimidos diarios y la adherencia al TAR.

Para evaluar el efecto de las variables independientes en la asociación entre el grupo de tratamiento y la adherencia, se construye un modelo multivariante estimativo mediante regresión logística binaria. La variable dependiente del modelo es la adherencia al TAR. Se introducen en el modelo la variable grupo de tratamiento y todas las variables independientes que se relacionen con la adherencia al TAR en el análisis univariante. La estrategia de modelización es hacia atrás, considerándose a una variable como confusora cuando, al sacarla del modelo, provoque un cambio en la estimación del efecto mayor al 10 % (Odds Ratio asociado a la variable “grupo de tratamiento”).

La asociación entre el grado de adherencia y la eficacia del TAR se determina en base a los resultados clínicos virológicos e inmunológicos. La eficacia virológica se define como el logro de la supresión virológica (CVP indetectable) al final del estudio. Se compara la proporción de pacientes con supresión virológica y el nivel medio de linfocitos T CD4 + al final del estudio entre los pacientes adherentes y no adherentes. Ambas determinaciones se realizan para la totalidad de los pacientes incluidos en el estudio.

Se realiza también un análisis descriptivo de medias para las variaciones intrasujeto del la CVP y el recuento de linfocitos T CD4+ entre el inicio y el final del periodo de seguimiento para la totalidad de los pacientes, así como desglosado en función de la adherencia al TAR. Estas variaciones se comparan mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas.

Para el procesamiento estadístico de los datos se utiliza el programa informático SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 11.5 para Windows. Todos los intervalos se calculan para una confianza del 95 % y el nivel de significación utilizado es de 0,05.

## ***Resultados***

## IV. RESULTADOS

### IV.1. Descripción de la población

#### IV.1.1. Población de estudio. Descripción general

El número de pacientes incluidos en el estudio fue de 437, de los cuales 85 pacientes se incluyeron en el grupo BID y 352 en el grupo QD. El 75,6 % (322) completó los 12 meses de seguimiento, 63 pacientes en el grupo BID y 259 en el QD (Figura 5).

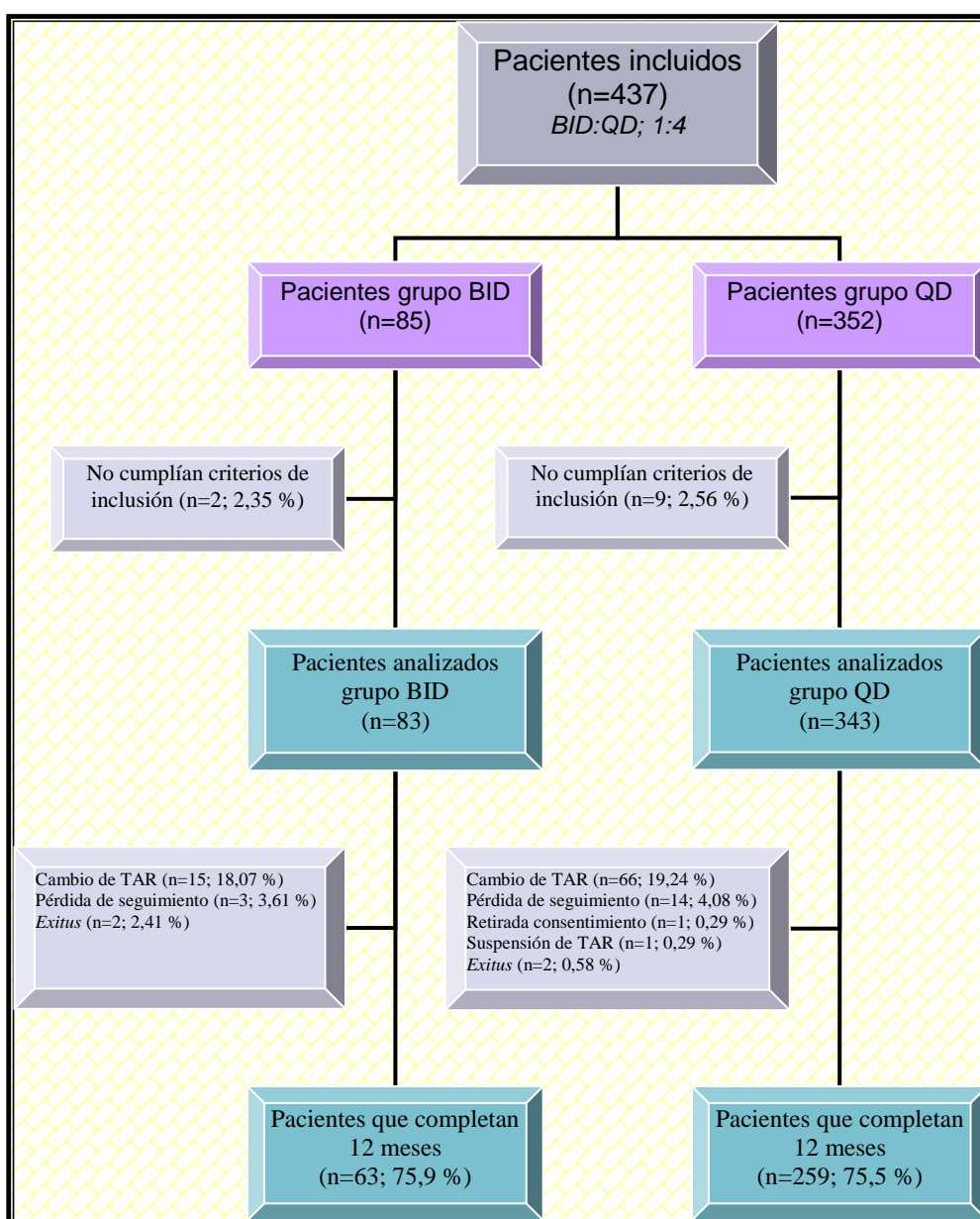


Figura 5. Representación esquemática del seguimiento de los pacientes

Respecto a las pérdidas de pacientes, la causa más común de las mismas fue el cambio del TAR (Figura 6). Como se puede observar en las figuras 5 y 6, el flujo de pérdidas de pacientes en ambos grupos de tratamientos fue similar (BID 24,1 % y QD 24,5 %;  $p=0,974$ ). El porcentaje total de pérdidas de pacientes en el estudio fue del 24,4 %, ligeramente superior al esperado (20 %).

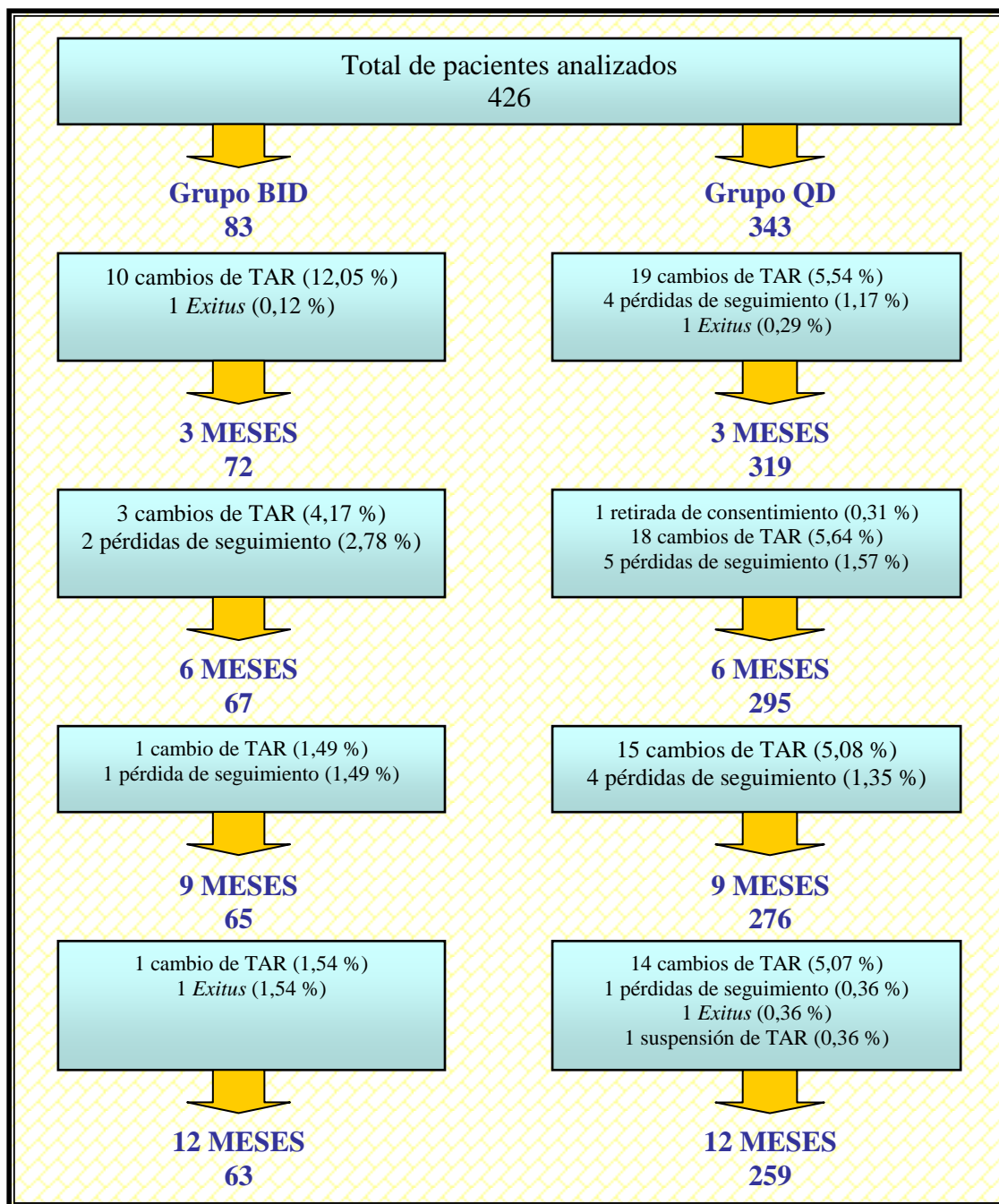


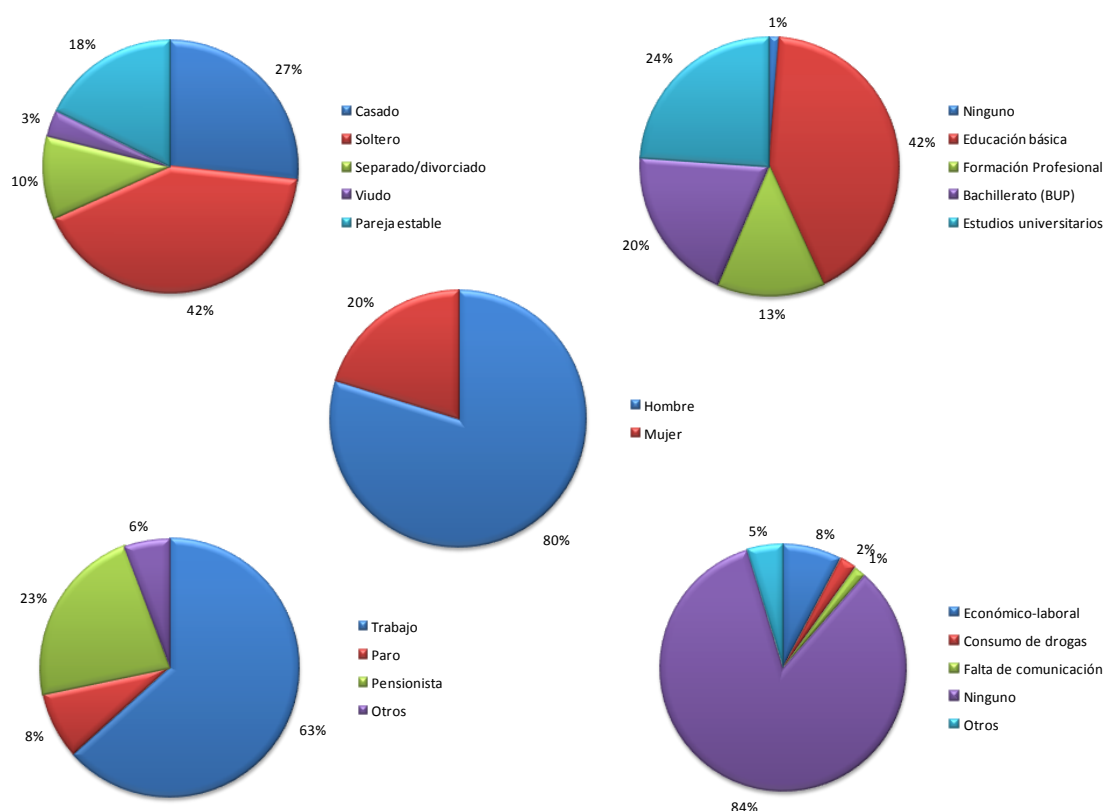
Figura 6. Evolución de las pérdidas durante los 12 meses de seguimiento en cada grupo de tratamiento



### IV.1.2. Características basales de la muestra

En la Tabla 18 se describen las características basales de los pacientes respecto a género, edad, estado civil, tener hijos, nivel de estudios, situación laboral y conflictos existentes en el núcleo de convivencia. No existieron diferencias entre ambos grupos de tratamiento en ninguna de ellas.

Aproximadamente el 80 % de los pacientes fueron hombres, con una media de edad de 43 años. En relación al estado civil, más de la mitad de los pacientes estaban solteros, separados o divorciados, mientras que algo menos de la mitad eran casados o tenían pareja estable. El 41,3 % y el 43,6 % de los pacientes del grupo BID y QD, respectivamente, tenían hijos. Alrededor del 40 % de pacientes en ambos grupos no había realizado estudios o sólo básicos, frente al 32-33 % de pacientes con estudios de formación profesional o bachillerato, y el 23-27 % de pacientes con titulación universitaria (Figura 7).



**Figura 7. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio**

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

Respecto a la situación laboral, el 63 % de los pacientes trabajaba, y en cuanto a los posibles conflictos, más del 75 % de los pacientes de cada grupo manifestó no tener ningún tipo de conflicto en su núcleo de convivencia.

**Tabla 18. Características de los pacientes incluidos en el estudio**

<i>Características basales</i>	<i>Grupo BID</i>	<i>Grupo QD</i>	<i>Valor p</i>
<b>Género</b>			
Hombre	52 (82,5)	205 (79,2)	0,548
Mujer	11 (17,5)	54 (20,8)	
<b>Edad (años)</b>			
Media	43,5	43,7	0,834
Desviación estándar	8,6	7,2	
Rango	24-81	24-73	
<b>Estado civil</b>			
Casado	15 (23,8)	71 (27,4)	0,664
Soltero	25 (39,7)	109 (42,1)	
Separado/divorciado	7 (11,1)	27 (10,4)	
Viudo	4 (6,3)	7 (2,7)	
Pareja estable	12 (19)	45 (17,4)	
<b>Hijos (sí)</b>	26 (41,3)	113 (43,6)	0,735
<b>Nivel de estudios</b>			
Ninguno	0 (0)	4 (1,5)	0,852
Educación Básica	25 (39,7)	110 (42,5)	
Formación Profesional	9 (14,3)	34 (13,1)	
Bachillerato (BUP)	12 (19)	51 (19,7)	
Estudios Universitarios	17 (27)	60 (23,2)	
<b>Situación laboral</b>			
Trabajo	40 (63,5)	164 (63,3)	0,453
Paro	6 (9,5)	21 (8,1)	
Pensionista	16 (25,4)	57 (22)	
Otros	1 (1,6)	17 (6,6)	
<b>Conflictos en el núcleo de convivencia</b>			
Económico-laboral	6 (9,5)	19 (7,3)	0,344
Consumo de drogas	2 (3,2)	5 (1,9)	
Falta de comunicación	2 (3,2)	3 (1,2)	
Ninguno	48 (76,2)	222 (85,7)	
Otros	5 (7,9)	10 (3,9)	

Los datos se expresan en n (%), excepto cuando se especifica.

Hubo algunas diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en relación a su situación clínica y su historia de TAR al inicio del estudio (Tabla 19). Los pacientes del grupo QD presentaban un recuento inicial de linfocitos T CD4+ menor que los pacientes del grupo BID (522 vs. 627 cel/ $\mu$ l;  $p=0,005$ ). La CVP inicial fue similar (1,85 vs. 1,87 log<sub>10</sub> copias/mL;  $p=0,670$ ). Más del 50 % de los pacientes cumplía criterios de SIDA al inicio del estudio. En torno a un 50 % de los pacientes de cada grupo presentaba coinfección por el virus VHC, mientras que la proporción de pacientes con coinfección por VHB fue baja.

El tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad, así como el transcurrido desde el inicio del primer TAR, no difería entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, los pacientes del grupo BID estaban en tratamiento con el régimen de estudio desde hacía más tiempo que los pacientes del grupo QD (37,2 vs. 14,1 meses;  $p=0,000$ ). Los pacientes del grupo QD habían recibido un mayor número de líneas de tratamiento previas y un mayor número de fármacos antirretrovirales que los pacientes del grupo BID.

En relación al consumo de sustancias tóxicas, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo BID y los del grupo QD. La prevalencia de ADVP activa fue muy baja en ambos grupos de tratamiento. Como se puede observar en la Tabla 20, más del 50 % de los pacientes de ambos grupos consumían tabaco diariamente, mientras que el consumo de otras sustancias, a excepción del alcohol, fue minoritario (Figura 8). El 50,9 % de los pacientes del grupo BID y el 46,7 % de los del grupo QD consumían alcohol en alguna ocasión, siendo la frecuencia de consumo diaria en el 17,5 % y 8,1 % de los casos, respectivamente.

Los resultados de la encuesta acerca del apoyo familiar y social fueron similares en ambos grupos, como se recoge en las Tabla 21. La mayor parte de los pacientes compartían domicilio, y las personas con las que convivían conocían el diagnóstico del paciente en la mayoría de los casos. El 57,1 % de los pacientes del grupo BID y el 52,7 % de los pacientes del grupo QD podían hablar con normalidad de su enfermedad en su ambiente familiar, mientras que lo podían hacer “sólo con algunos” el 25,4 % y 23,3 %, respectivamente. En relación a si recibían apoyo de las personas con las que convivían y

que conocían su enfermedad, hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento: el 95,8 % de los pacientes de grupo BID respondió afirmativamente, frente al 99,5 % de los pacientes de grupo QD ( $p=0,047$ ). El 22 % de los pacientes del grupo BID y el 17,1 % del grupo QD convivían en su domicilio con alguna persona diagnosticada de VIH.

Más del 70 % de los pacientes de cada grupo refirieron el desconocimiento de la enfermedad por parte de los compañeros de trabajo. En ambos casos, recibían el apoyo de todos los compañeros que conocían su situación.

En el 34,9 % de los casos del grupo BID y el 28,6 % de los casos del grupo QD los amigos conocían que el paciente era VIH+. Lo sabían “sólo algunos” en el 41,3 % y el 39,8 % de los casos respectivamente. La mayoría de los pacientes de ambos grupos recibían el apoyo de los amigos que conocían el diagnóstico de la enfermedad. Más del 50 % de los pacientes de cada grupo refirieron tener alguna persona con VIH en su grupo de amigos.

Los pacientes indicaron que los colectivos de los que recibían más ayuda para seguir el tratamiento eran el equipo médico, la familia y otros. En el último grupo de ayuda, los pacientes indicaron que la ayuda la recibían fundamentalmente de “ellos mismos” en el 85,7 % y 90,5 % de los casos del grupo BID y QD, respectivamente. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las ramas de tratamiento en este aspecto.

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

**Tabla 19. Historia de tratamiento antirretroviral y características clínicas basales de los pacientes**

<i>Características clínicas basales</i>	<i>Grupo BID</i>	<i>Grupo QD</i>	<i>Valor p</i>
<b>Tiempo desde el diagnóstico (meses)</b>			
Media	127,1	138,5	0,196
Desviación estándar	59,2	73,3	
Rango	7-273	7-287	
<b>Tiempo en TAR (meses)</b>			
Media	91,1	97,8	0,275
Desviación estándar	40,6	53,2	
Rango	7-266	1-247	
<b>Tiempo en tratamiento con el régimen actual (meses)</b>			
Media	37, 2	14,1	0,000
Desviación estándar	19,5	17,4	
Rango	2,6-63,2	0-76,7	
<b>Nº de líneas de tratamiento previas</b>			
Mediana	1	3	0,000
Percentil 25;75	1;3	1;5	
Rango	0-7	0-11	
<b>Nº de fármacos previos</b>			
Mediana	3	6	0,000
Percentil 25;75	3;5	4;8	
Rango	0-11	0-15	
<b>Estadio</b>			
A1	4 (6,3)	9 (3,5)	0,297
A2	22 (34,9)	67 (25,9)	
A3	7 (11,1)	40 (15,4)	
B1	1 (1,6)	1 (0,4)	
B2	2 (3,2)	29 (11,2)	
B3	7 (11,1)	28 (10,8)	
C1			
C2	3 (4,8)	8 (3,1)	
C3	17 (27)	77 (29,7)	
<b>Criterios de SIDA</b>	34 (54)	153 (59,1)	0,461
<b>ADVP</b>	2 (3,2)	10 (3,9)	0,796
<b>Coinfección VHB</b>	4 (6,3)	12 (4,6)	0,574
<b>Coinfección VHC</b>	32 (50,8)	125 (48,3)	0,718
<b>Prácticas de riesgo para la infección por VIH</b>			
ADVP	24 (38,1)	111 (42,9)	0,398
Contacto homo/bisexual	18 (28,6)	80 (30,9)	
Contacto heterosexual	18 (28,6)	59 (22,8)	
Transfusión	0 (0)	1 (0,4)	
Hemofilia	1 (1,6)	0 (0)	
Otros/desconocido	2 (3,2)	8 (3,1)	
<b>Recuento de CD4 (cel/µl)</b>			
Media	627	522	0,005
Desviación estándar	289	258	
Rango	189-1536	70-1400	
<b>Niveles de VIH RNA en plasma (log<sub>10</sub> copias/mL)</b>			
Media	1,87	1,85	0,670
Desviación estándar	0,48	0,49	
Rango	1,7-4,3	1,7-5,2	

Los datos se expresan en n (%), excepto cuando se especifica.

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

**Tabla 20. Características del consumo de sustancias tóxicas en cada grupo de tratamiento**

<i>Consumo de sustancias tóxicas</i>	<i>Grupo BID</i>	<i>Grupo QD</i>	<i>Valor p</i>
<b>Tabaco</b>			
Nunca	25 (39,7)	119 (45,9)	0,567
Ocasionalmente	2 (3,2)	5 (1,9)	
Diariamente	36 (57,1)	131 (50,6)	
Semanal	0 (0)	4 (1,5)	
<b>Alcohol</b>			
Nunca	31 (49,2)	138 (53,3)	0,153
Ocasionalmente	16 (25,4)	62 (23,9)	
Diariamente	11 (17,5)	21 (8,1)	
Semanal	3 (4,8)	31 (12)	
Mensual	2 (3,2)	5 (1,9)	
Bimensual	0 (0)	2 (0,8)	
<b>Cannabis/hachis</b>			
Nunca	50 (79,4)	219 (84,6)	0,707
Ocasionalmente	4 (6,3)	16 (6,2)	
Diariamente	7 (11,1)	21 (8,1)	
Semanal	1 (1,6)	1 (0,4)	
Mensual	1 (1,6)	2 (0,8)	
<b>Drogas de diseño</b>			
Nunca	62 (98,4)	256 (98,8)	0,583
Ocasionalmente	1 (1,6)	1 (0,4)	
Mensual	0 (0)	2 (0,8)	
<b>Cocaína</b>			
Nunca	58 (92,1)	249 (96,1)	0,100
Ocasionalmente	2 (3,2)	5 (1,9)	
Diariamente	0 (0)	2 (0,8)	
Semanal	0 (0)	2 (0,8)	
Mensual	2 (3,2)	1 (0,4)	
Bimensual	1 (1,6)	0 (0)	
<b>Heroína</b>			
Nunca	62 (98,4)	256 (98,8)	0,127
Diariamente	0 (0)	3 (1,2)	
Bimensual	1 (1,6)	0 (0)	
<b>Metadona</b>			
Nunca	55 (87,3)	240 (92,7)	0,168
Diariamente	8 (12,7)	19 (7,3)	

Los datos se expresan en n (%).

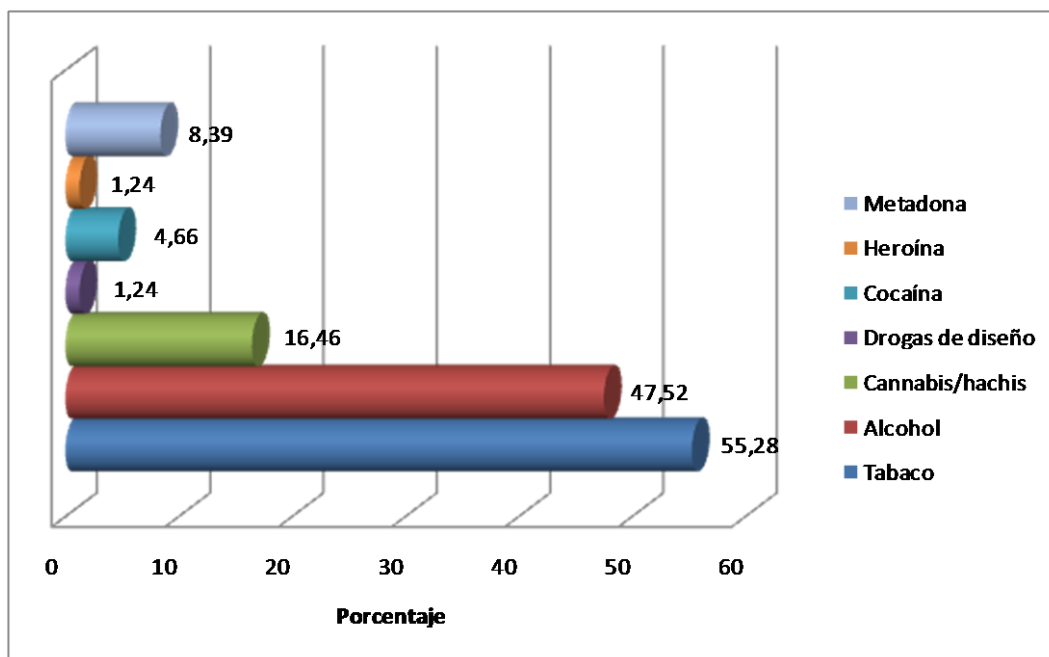


Figura 8. Prevalencia de consumo de sustancias tóxicas en toda la población

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

**Tabla 21. Resultados de la encuesta en cuanto al apoyo familiar y social de los pacientes de ambos grupos de tratamiento**

<i>Resultados de la encuesta</i>	<i>Grupo BID</i>	<i>Grupo QD</i>	<i>Valor p</i>
<b>¿Comparte domicilio? Sí</b>	50 (79,4)	217 (83,8)	0,403
<b>Familia</b>	31 (62)	144 (66,4)	
<b>Pareja</b>	13 (26)	49 (22,6)	0,324
<b>Amigos</b>	3 (6)	20 (9,2)	
<b>Otros</b>	3 (6)	4 (1,8)	
<b>¿Conocen las personas con las que convive que es VIH+?</b>			
<b>Sí</b>	45 (90)	171 (78,8)	0,115
<b>No</b>	2 (4)	32 (14,7)	
<b>Sólo algunos</b>	3 (6)	14 (6,5)	
<b>¿Recibe apoyo de los que lo saben? Sí</b>	46 (95,8)	184 (99,5)	0,047
<b>¿Hay alguna otra persona VIH+ en su domicilio? Sí</b>	11 (22)	27 (17,1)	0,411
<b>¿Puede hablar con normalidad sobre su enfermedad en su ambiente familiar?</b>			
<b>Sí</b>	36 (57,1)	136 (52,7)	0,537
<b>No</b>	11 (17,5)	62 (24)	
<b>Sólo con algunos</b>	16 (25,4)	60 (23,3)	
<b>En caso de que trabaje ¿Conocen sus compañeros su infección por VIH?</b>			
<b>Sí</b>	2 (4,9)	9 (5,5)	0,315
<b>No</b>	29 (70,7)	132 (80)	
<b>Sólo algunos</b>	10 (24,4)	24 (14,5)	
<b>¿Recibe apoyo de los que lo saben? Sí</b>	12 (100)	33 (100)	0,107
<b>¿Conocen sus amigos que es VIH+?</b>			
<b>Sí</b>	22 (34,9)	74 (28,6)	0,417
<b>No</b>	15 (23,8)	82 (31,7)	
<b>Sólo algunos</b>	26 (41,3)	103 (39,8)	
<b>¿Recibe apoyo de los que lo saben? Sí</b>	46 (95,8)	171 (96,6)	0,797
<b>¿En su grupo de amigos hay alguno que tenga el VIH? Sí</b>	36 (57,1)	130 (50,4)	0,336
<b>¿De cuál de los siguientes grupos recibe más ayuda para seguir el tratamiento?</b>			
<b>Médico</b>	30 (47,6)	111(42,9)	0,932
<b>Familia</b>	16 (25,4)	76 (29,3)	
<b>Amigos</b>	1 (1,6)	2 (0,8)	
<b>Otros</b>	14 (22,2)	63 (24,3)	
<b>Ninguno</b>	2 (3,2)	7 (2,7)	

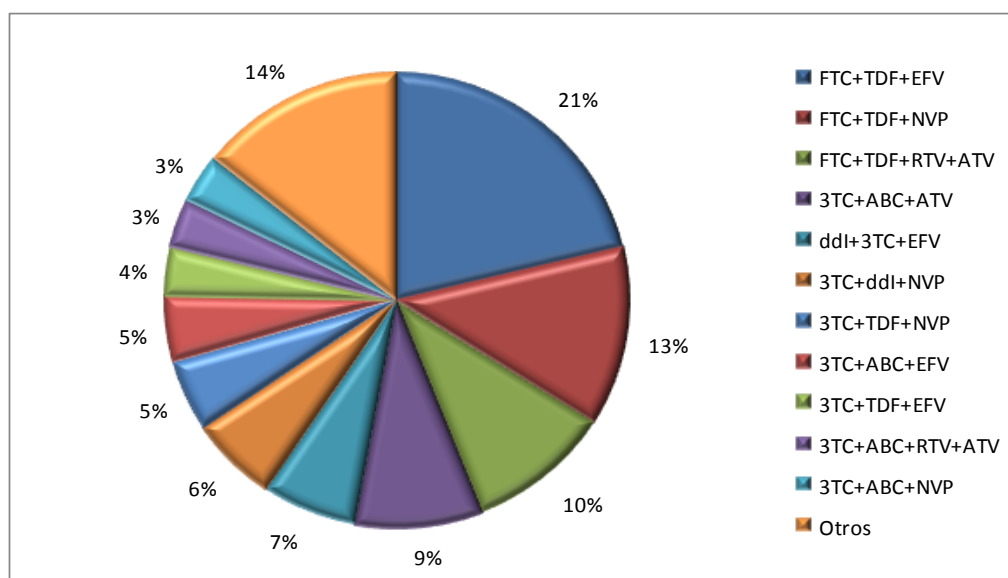
Los datos se expresan en n (%).



### IV.1.3. Características de los regímenes antirretrovirales estudiados

Respecto a las características del TAR, todos los pacientes del grupo BID recibieron el esquema de tratamiento constituido por 3 ITIAN: AZT + 3TC + ABC, puesto que constituía un criterio de inclusión.

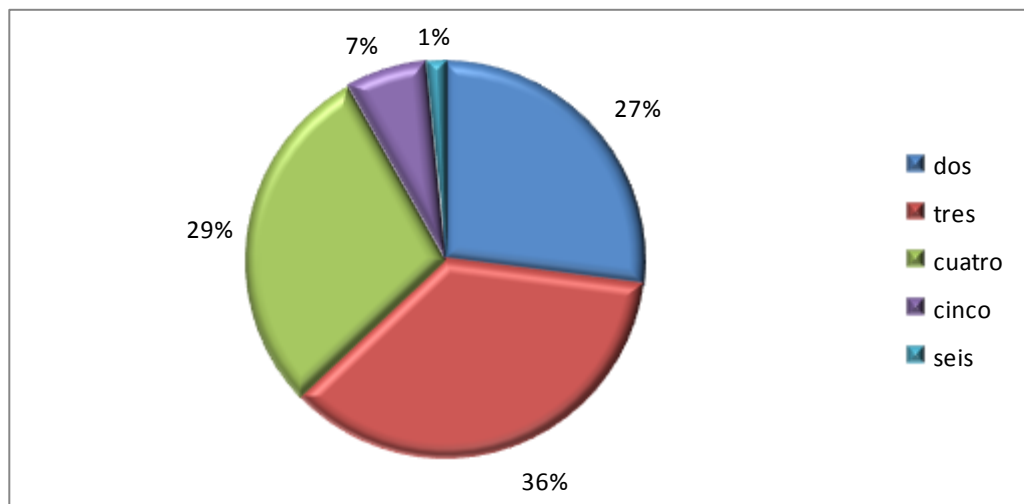
En el grupo QD las combinaciones de fármacos más frecuentes fueron dos ITIAN + 1 ITINAN (65,6 %), y 2 ITIAN + 1 IP ( $\pm$  RTV) (31,7 %). Estas pautas coinciden con las recomendadas en las guías de práctica clínica (Panel de expertos de GESIDA y PNS, 2009), y estaban formadas por distintas combinaciones de principios activos, que se recogen en la Figura 9.



**Figura 9. Esquemas de tratamiento en el grupo QD**

El régimen antirretroviral más frecuente en el grupo QD fue el constituido por FTC + TDF + EFV (21 %). Se observó el empleo habitual de NVP administrada QD, cuya eficacia está avalada por varios estudios (Clotet, 2008; Cooper & van Heeswijk, 2007; Jordan et al., 2003; Kappelhoff et al., 2005; Negredo et al., 2004; Podzamczar et al., 2009), pese a ser una pauta de administración no aprobada todavía por la EMEA. Los inhibidores de la proteasa más comúnmente empleados fueron el ATV solo o potenciado con RTV.

El número de comprimidos diarios en el grupo BID fue de dos en todos los casos. En el grupo QD el número de comprimidos diarios osciló entre dos y seis, con una mediana de 3 comprimidos (Figura 10).



**Figura 10. Número de comprimidos en el grupo QD**

#### IV.2. Comparación de la adherencia al TAR entre los grupos de tratamiento

La proporción de pacientes adherentes y no adherentes en cada grupo de tratamiento según cada método de medida de la adherencia se refleja en las Figuras 11 y 12. Así mismo, se observa la proporción de pacientes adherentes y no adherentes respectivamente tras combinar los resultados de los dos métodos de medida de la adherencia. La proporción de pacientes adherentes fue menor según los registros de dispensación del Servicio de Farmacia que según el cuestionario en ambos grupos de tratamiento.

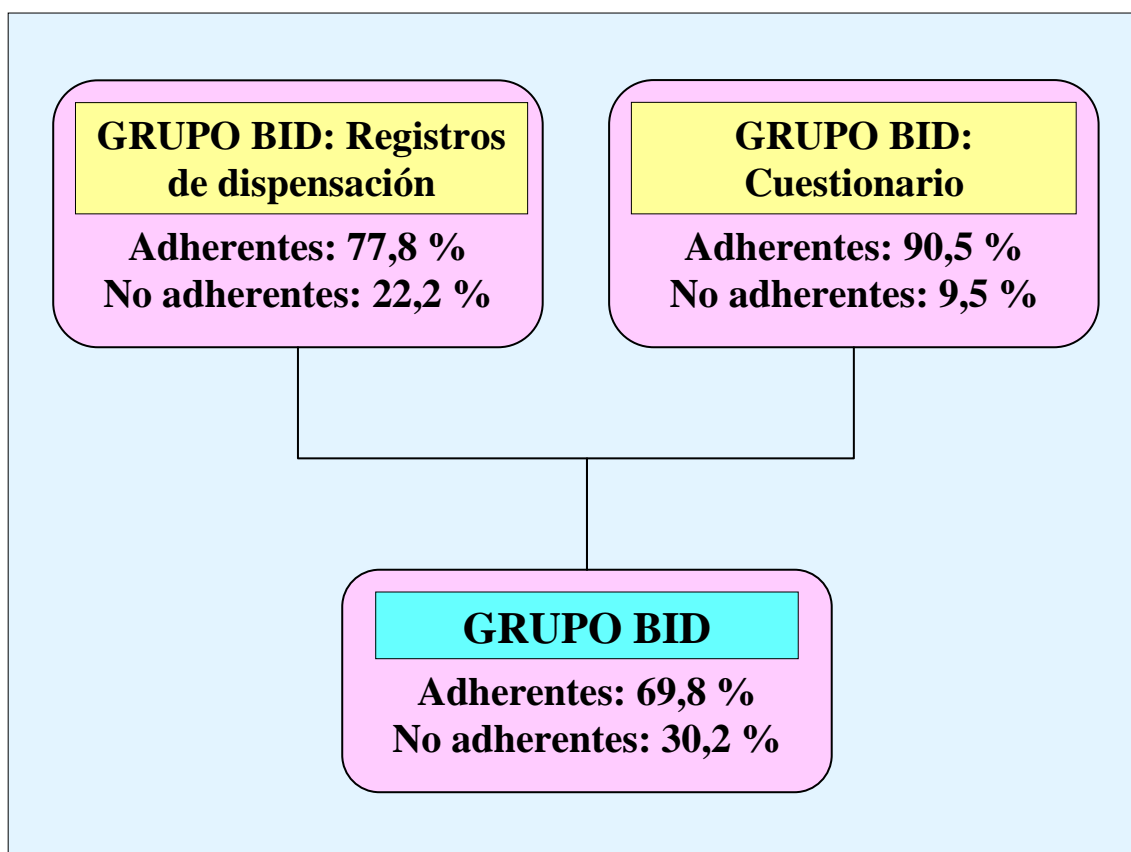


Figura 11. Proporción de pacientes adherentes y no adherentes en el grupo de tratamiento BID

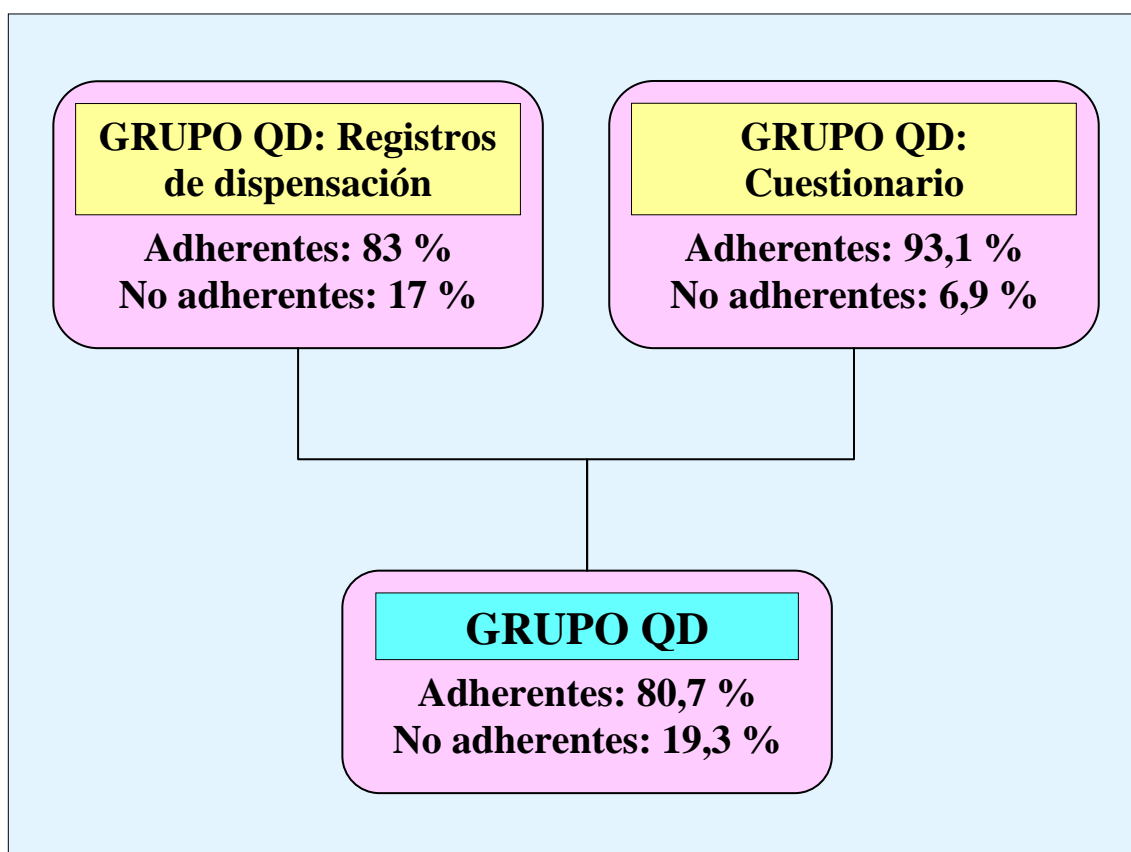


Figura 12. Proporción de pacientes adherentes y no adherentes en el grupo de tratamiento QD

En la Tabla 22 se puede observar que la proporción de pacientes adherentes fue mayor en el grupo de tratamiento QD que en el grupo BID. Los resultados, sin embargo, no alcanzaron la significación estadística ( $p=0,060$ ). Los pacientes del grupo BID presentaron un riesgo de falta de adherencia 1,805 veces mayor que los pacientes del grupo QD (IC 95 % 0,971-3,356).

Tabla 22. Comparación de la proporción de pacientes adherentes y no adherentes entre los grupos de tratamiento BID y QD

	Grupo BID n=63	Grupo QD N=259	Valor p
Pacientes adherentes	44 (69,8)	209 (80,7)	0,060
Pacientes no adherentes	19 (30,2)	50 (19,3)	

Los datos se expresan en n (%).

### IV.3. Influencia de otras variables en la adherencia al TAR: análisis univariante

#### IV.3.1. Influencia del número de comprimidos diarios en la adherencia al TAR

La proporción de pacientes adherentes en función del número de comprimidos diarios se recoge en la Tabla 23. No se observó una relación lineal entre ambas variables, aunque se encontraron diferencias estadísticamente significativas de adherencia en función del número de comprimidos diarios. Entre los pacientes que tomaban el menor número de comprimidos (2), la proporción de adherentes fue mayor que entre los pacientes que tomaban más comprimidos, a excepción de aquellos cuyo TAR estaba constituido por 3 comprimidos al día, con un 90,3 % de pacientes adherentes. El número de pacientes que tomaban 5 ó 6 comprimidos fue pequeño comparado con el número de pacientes que tomaban 2, 3 ó 4 comprimidos, lo que no permitió obtener resultados concluyentes.

**Tabla 23. Proporción de pacientes adherentes según el número de comprimidos diarios**

<i>Número de comprimidos diarios</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>Valor p</i>
<b>Pacientes adherentes</b>	105 (78,9)	84 (90,3)	49 (65,3)	12 (70,6)	3 (75)	0,004
<b>Pacientes no adherentes</b>	28 (21,1)	9 (9,7)	26 (34,7)	5 (29,4)	1 (25)	
<b>Total de pacientes</b>	133 (100)	93 (100)	75 (100)	17 (100)	4 (100)	

Los datos se expresan en n (%).

#### IV.3.2. Comparación de la adherencia al TAR entre los grupos de tratamiento estratificados por el número de comprimidos diarios

Debido al diseño del estudio, todos los pacientes que tomaban tres o más comprimidos diarios pertenecían al grupo QD de tratamiento, es decir, tomaban todos los comprimidos en una única toma al día. Sin embargo, los pacientes que tomaban dos comprimidos al día podían pertenecer al grupo BID o al grupo QD. En base a esto, se estratificó el grupo QD según el número de comprimidos diarios, y se realizó una comparación directa entre los subgrupos de tratamiento QD y el grupo BID. Para ello, se realizó el análisis de regresión logística univariante entre los grupos de tratamiento

estratificados en función del número de comprimidos diarios y la adherencia al TAR. Globalmente, la significación estadística de este análisis fue de 0,001, lo que permitió ejecutar el análisis por subgrupos dos a dos.

Al analizar la relación existente entre la adherencia al TAR y el grupo de tratamiento entre los pacientes que tomaban dos comprimidos al día se obtuvieron los siguientes resultados: el 87,1 % de los pacientes del grupo QD fueron adherentes al TAR, frente al 69,8 % de los pacientes del grupo BID ( $p=0,017$ ). Por tanto, a igual número de comprimidos diarios (2), la proporción de pacientes adherentes fue mayor en el grupo QD (Tabla 24). Esto significa que entre los pacientes que tomaban dos comprimidos al día, los pertenecientes al grupo BID presentaron un riesgo de no adherencia 2,927 veces mayor que los del grupo QD (IC 95 % 1,211-7,076).

**Tabla 24. Comparación de la proporción de pacientes adherentes y no adherentes entre los subgrupos de tratamiento: 2 comprimidos al día-BID y 2 comprimidos al día-QD**

	<i>Grupo BID dos comprimidos n=63</i>	<i>Grupo QD dos comprimidos n=70</i>	<i>Valor p</i>
<b>Pacientes adherentes</b>	44 (69,8)	61 (87,1)	0,017
<b>Pacientes no adherentes</b>	19 (30,2)	9 (12,9)	

Los datos se expresan en n (%).

Cuando se comparó la adherencia al TAR de los pacientes que tomaban 2 comprimidos al día BID y los pacientes que tomaban 3 comprimidos al día QD, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas. El 90,3 % de los pacientes del grupo QD fueron adherentes al TAR, frente al 69,8 % de los pacientes del grupo BID ( $p=0,002$ ). En este caso, la proporción de pacientes adherentes también fue mayor en el grupo QD, pese a que tomaban más comprimidos (Tabla 25). Así, los pacientes que tomaban dos comprimidos al día BID presentaron un riesgo de no adherencia 4,030 veces mayor que los pacientes que tomaban tres comprimidos al día QD (IC 95 % 1,684-9,648).

**Tabla 25. Comparación de la proporción de pacientes adherentes y no adherentes entre los subgrupos de tratamiento: 2 comprimidos al día-BID y 3 comprimidos al día-QD**

	<i>Grupo BID dos comprimidos n=63</i>	<i>Grupo QD tres comprimidos n=93</i>	<i>Valor p</i>
<b>Pacientes adherentes</b>	44 (69,8)	84 (90,3)	0,002
<b>Pacientes no adherentes</b>	19 (30,2)	9 (9,7)	

Los datos se expresan en n (%).

Sin embargo, cuando se realizó una comparación de la adherencia al TAR entre los pacientes del grupo BID y los pacientes de los subgrupos que tomaban 4, 5 ó 6 comprimidos al día QD no se encontraron diferencias significativas a nivel estadístico ( $p>0,05$ ). En estos tres casos, los pacientes que tomaban dos comprimidos al día BID presentaron un riesgo de falta de adherencia similar al de los pacientes que tomaban 4, 5 ó 6 comprimidos al día QD (Tabla 26).

**Tabla 26. Comparación de la proporción de pacientes adherentes y no adherentes entre los subgrupos de tratamiento: 2 comprimidos al día-BID y 4, 5 ó 6 comprimidos al día-QD**

	<i>Grupo BID dos comprimidos n=63</i>	<i>Grupo QD cuatro comprimidos n=75</i>	<i>Grupo QD cinco comprimidos n=17</i>	<i>Grupo QD seis comprimidos n=4</i>
<b>Pacientes adherentes</b>	44 (69,8)	49 (65,3)	12 (70,6)	3 (75)
<b>Pacientes no adherentes</b>	19 (30,2)	26 (34,7)	5 (29,4)	1 (25)

Los datos se expresan en n (%).

### IV.3.3. Identificación de otras variables relacionadas con el paciente, la enfermedad o el régimen terapéutico asociadas a la adherencia al TAR

Se analizó la relación con la adherencia al TAR de todas las demás variables independientes evaluadas, observándose diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes adherentes entre las categorías de las siguientes variables:

- tener hijos
- nivel de estudios
- conflictos en el núcleo de convivencia
- coinfección por VHC
- prácticas de riesgo para la infección por VIH
- consumo de tabaco
- consumo de alcohol
- consumo de metadona
- convivencia con alguna otra persona VIH+
- tener en el grupo de amigos alguna persona VIH+ (pregunta 20 de la encuesta: “¿En su grupo de amigos hay alguno que tenga el VIH?”).

En cambio, no se encontraron diferencias significativas a nivel estadístico en la proporción de pacientes adherentes entre las categorías del resto de variables independientes evaluadas.

Los resultados del análisis tras agrupar las categorías de las variables independientes asociadas a la adherencia en dos grupos se muestran en la Tabla 27.



## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

**Tabla 27. Resultados del análisis univariante para las variables relacionadas con la adherencia, agrupadas en dos categorías**

<i>Variable</i>	<i>Pacientes adherentes</i>	<i>Pacientes no adherentes</i>	<i>OR (IC 95 %)</i>	<i>Valor p</i>
<b>Hijos</b>				
<b>No</b>	151 (82,5 %)	32 (17,5 %)	1,712	0,048
<b>Sí</b>	102 (73,4 %)	37 (26,6 %)	(1,002; 2,925)	
<b>Nivel de estudios</b>				
<b>BUP o Universitarios</b>	122 (87,1 %)	18 (12,9 %)	2,639	0,001
<b>Ninguno, Básicos o FP</b>	131 (72 %)	51 (28 %)	(1,461; 4,766)	
<b>Coinfección VHC</b>				
<b>No</b>	144 (87,3 %)	21 (12,7 %)	3,020	0,000
<b>Sí</b>	109 (69,4 %)	48 (30,6 %)	(1,708; 5,339)	
<b>Prácticas de riesgo para la infección por VIH</b>				
<b>Otras (no ADVP)</b>	163 (87,2 %)	24 (12,8 %)	3,396	0,000
<b>ADVP</b>	90 (66,7 %)	45 (33,3 %)	(1,943; 5,935)	
<b>Consumo de tabaco</b>				
<b>No</b>	127 (88,2 %)	17 (11,8 %)	3,083	0,000
<b>Sí</b>	126 (70,8 %)	52 (29,2 %)	(1,691; 5,620)	
<b>Consumo de alcohol</b>				
<b>No</b>	144 (85,2 %)	25 (14,8 %)	2,325	0,002
<b>Sí</b>	109 (71,2 %)	44 (28,8 %)	(1,341; 4,031)	
<b>Consumo de metadona</b>				
<b>No</b>	241 (81,7 %)	54 (18,3 %)	5,579	0,000
<b>Sí</b>	12 (44,4 %)	15 (55,6 %)	(2,471; 12,596)	
<b>¿Hay alguna otra persona VIH+ en su domicilio?</b>				
<b>No</b>	176 (80,4 %)	43 (19,6 %)	2,682	0,003
<b>Sí</b>	29 (60,4 %)	19 (39,6 %)	(1,375; 5,228)	
<b>¿En su grupo de amigos hay alguno que tenga el VIH?</b>				
<b>No</b>	130 (83,9 %)	25 (16,1 %)	1,875	0,024
<b>Sí</b>	122 (73,5 %)	44 (26,5 %)	(1,083; 3,249)	
<b>Conflictos en el núcleo de convivencia</b>				
<b>No</b>	217 (80,4 %)	53 (19,6 %)	1,820	0,073
<b>Sí</b>	36 (69,2 %)	16 (30,8 %)	(0,940; 3,524)	

Los datos se expresan en n (%). OR: Odds Ratio.

Se puede observar que la proporción de adherentes fue menor entre los pacientes que tenían hijos que entre los que no los tenían ( $p=0,048$ ) y entre los pacientes sin estudios, con estudios básicos o con estudios de formación profesional ( $p=0,001$ ). Así, el riesgo de falta de adherencia de los pacientes con hijos fue 1,712 veces mayor que el de aquellos sin hijos, mientras que el de los pacientes sin estudios, con estudios básicos o

con formación profesional fue 2,639 veces mayor que el de aquellos con BUP o estudios universitarios.

La coinfección por VHC también se asoció a una menor proporción de pacientes adherentes ( $p=0,000$ ), pero no la coinfección por VHB. Los pacientes coinfectados por VHC presentaron un riesgo de no adherencia 3,020 veces mayor que aquellos no coinfectados.

El hecho de haber sido ADVP se relacionó con un mayor riesgo de falta de adherencia que el resto de prácticas de riesgo para la infección por VIH, como el contacto homo/bisexual o heterosexual, la transfusión sanguínea, la hemofilia o la transmisión vertical ( $p=0,000$ ).

En relación al consumo de sustancias tóxicas, se encontró que entre los pacientes consumidores de tabaco, alcohol o metadona, la proporción de no adherentes fue mayor que entre los que no los consumían. Los pacientes consumidores de tabaco presentaron un riesgo de falta de adherencia 3,083 veces mayor que los no consumidores, los pacientes consumidores de alcohol, un riesgo 2,325 veces mayor, y aquellos consumidores de metadona, un riesgo 5,579 veces mayor que los no consumidores. En cambio, no se halló asociación entre la ADVP activa o el resto de consumos de sustancias y la adherencia al TAR.

La convivencia en el domicilio con alguna otra persona VIH + se asoció a una mayor proporción de pacientes no adherentes ( $p=0,003$ ), y por tanto, a un mayor riesgo de falta de adherencia, al igual que el hecho de tener alguna persona VIH + en el grupo de amigos ( $p=0,024$ ). Sin embargo, no hallamos diferencias de adherencia estadísticamente significativas en el resto de preguntas de la encuesta relacionadas con el apoyo familiar o social.

Por último, aunque la presencia o ausencia de conflictos en el núcleo de convivencia se asoció a diferencias en la proporción de pacientes adherentes (69,2 vs. 80,4 %:  $p=0,073$ ), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

### IV.4. Influencia de otras variables en la relación del grupo de tratamiento con la adherencia al TAR: análisis multivariante

En el modelo multivariante estimativo de regresión logística binaria la variable dependiente fue la adherencia al TAR. Se introdujeron en el modelo la variable “grupo de tratamiento” y las siguientes variables independientes, todas ellas relacionadas con la adherencia al TAR en el análisis univariante:

- número de comprimidos diarios
- tener hijos
- nivel de estudios
- conflictos en el núcleo de convivencia
- coinfección por VHC
- prácticas de riesgo para la infección por VIH
- consumo de tabaco
- consumo de alcohol
- consumo de metadona
- tener en el grupo de amigos alguna persona VIH+.

Aunque también se observaron diferencias en la proporción de pacientes adherentes entre las distintas categorías de las variable “convivencia con alguna otra persona VIH+”, no se incluyó en el modelo por tratarse de una variable condicional, únicamente disponible en los pacientes que vivían acompañados.

Según el modelo, ninguna de estas variables independientes resultó ser confusora de la asociación entre el grupo de tratamiento y la adherencia al TAR, a excepción del número de comprimidos diarios y las prácticas de riesgo para la infección por VIH (Tabla 28).

En el modelo estimativo final, los pacientes del grupo BID presentaron un riesgo de no adherencia 4,277 veces mayor que los pacientes del grupo QD (IC 95 % 1,868-9,788), estando influenciado este efecto por el número de comprimidos diarios y las prácticas de riesgo para la infección por VIH.

Tabla 28. Resultados del análisis multivariante: modelo estimativo final

<i>Variables</i>	<i>Valor p</i>	<i>OR</i>	<i>LI-IC</i>	<i>LS-IC</i>
<b>Grupo de tratamiento*</b> <b>QD</b> <b>BID</b>	0,001	4,277	1,868	9,788

**OR:** Odds Ratio

**LI-IC:** Límite Inferior del Intervalo de Confianza 95 %

**LS-IC:** Límite Superior del Intervalo de Confianza 95 %

\* Controlado por el número de comprimidos diarios y las prácticas de riesgo para la infección por VIH

#### IV.5. Relación entre la adherencia y la eficacia del TAR

La relación entre la adherencia al TAR y los resultados virológicos de todos los pacientes del estudio se muestra en la Tabla 29. De los pacientes adherentes, el 93,3 % alcanzaron la supresión viral al final del periodo de seguimiento. Entre los pacientes no adherentes, en cambio, dicha supresión se alcanzó en el 82,6 % de los casos.

Así, los pacientes no adherentes presentaron un riesgo de falta de supresión viral 2,923 veces mayor que los pacientes adherentes (OR=2,923, IC 95 % 1,322-6,463;  $p=0,006$ ).

**Tabla 29. Relación entre la adherencia al TAR y los resultados virológicos en toda la cohorte de pacientes**

<i>Pacientes</i>		<i>Supresión viral (CVP <math>\leq</math> 50 copias/mL)</i>	<i>No supresión viral (CVP <math>&gt;</math> 50 copias/mL)</i>
<b>12 meses n=322</b>	Adherentes n=253 (78,6)	236 (93,3)	17 (6,7)
	No adherentes n= 69 (21,4)	57 (82,6)	12 (17,4)

Los datos se expresan en n (%).

En cuanto a los resultados inmunológicos, se encontró que el nivel medio de linfocitos T CD4 + al final del estudio en los pacientes adherentes al TAR fue de  $612 \pm 277$  cel/ $\mu$ L, mientras que en los pacientes no adherentes fue menor, de  $528 \pm 333$  cel/ $\mu$ L ( $p=0,035$ ).

En la Tabla 30 se recoge el análisis descriptivo de medias para las variaciones intrasujeto de la CVP y el recuento de linfocitos T CD4+ en la totalidad de los pacientes, entre el inicio y el final del periodo de seguimiento del estudio. Respecto a la viremia, observamos que la CVP tuvo una reducción media de 0,0880 log<sub>10</sub> copias/mL (IC 95 % 0,0272-0,1488;  $p=0,005$ ) al final del periodo de seguimiento. El aumento medio del número de linfocitos T CD4+ fue de 50 cel/ $\mu$ L (IC 95 % 30-71;  $p=0,000$ ).

**Tabla 30. Descriptivo de medias para las variaciones intrasujeto del descenso de la viremia e incremento en el recuento de linfocitos T CD4+ en toda la cohorte de pacientes**

	<i>Inicial</i>	<i>Final</i>	<i>Variación (IC 95 %)</i>	<i>Valor p</i>
Carga Viral Plasmática (log <sub>10</sub> copias/mL)	1,85 DE= 0,49 (n=321)	1,76 DE=0,28 (n=321)	-0,0880 (-0,1488;-0,0273) Descenso	0,005
Recuento de linfocitos T CD4+ (células/μL)	544 DE=268 (n=321)	594 DE=291 (n=321)	50 (30;71) Aumento	0,000

DE: desviación estándar

La Tabla 31 muestra el mismo análisis desglosado en función de la adherencia al TAR. Se observa que la disminución de CVP en los pacientes no adherentes al TAR no fue estadísticamente significativa, pese a experimentar una recuperación inmunológica. En cambio, los pacientes adherentes presentaron una reducción estadísticamente significativa de la CVP, además de la recuperación inmunológica.

**Tabla 31. Descriptivo de medias para las variaciones intrasujeto del descenso de la viremia e incremento en el recuento de linfocitos T CD4+ desglosadas según la adherencia al TAR**

<i>Pacientes</i>		<i>Inicial</i>	<i>Final</i>	<i>Variación (IC 95 %)</i>	<i>Valor p</i>
Adherentes (n=253)	Carga Viral Plasmática (log <sub>10</sub> copias/mL)	1,82 DE= 0,43	1,73 DE=0,15	-0,0927 (-0,1497;-0,0358) Descenso	0,002
	Recuento de linfocitos T CD4+ (células/μL)	566 DE=264	612 DE=277	47 (24;70) Aumento	0,000
No adherentes (n=68)	Carga Viral Plasmática (log <sub>10</sub> copias/mL)	1,95 DE= 0,64	1,88 DE=0,53	-0,0704 (-0,2680;0,1271) Descenso	0,479
	Recuento de linfocitos T CD4+ (células/μL)	465 DE=272	528 DE=333	63 (15;112) Aumento	0,012

DE: desviación estándar

La Figura 13 y la Figura 14 representan de forma gráfica el descriptivo de medias para las variaciones de la CVP y del recuento de linfocitos T CD4+ en función de la adherencia al TAR.

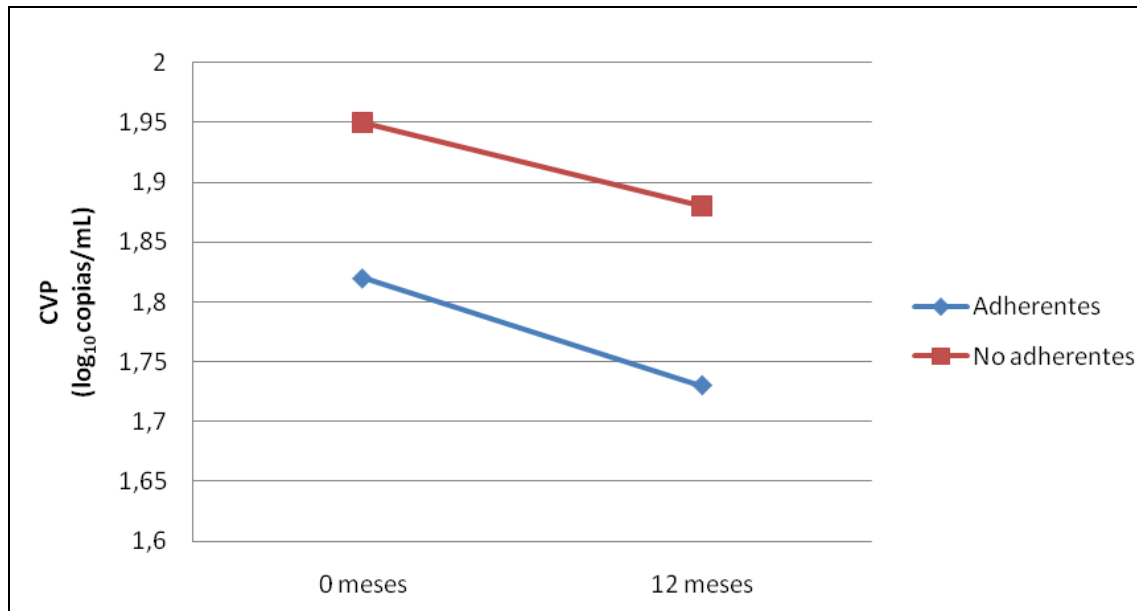


Figura 13. Representación gráfica del descriptivo de medias para la CVP

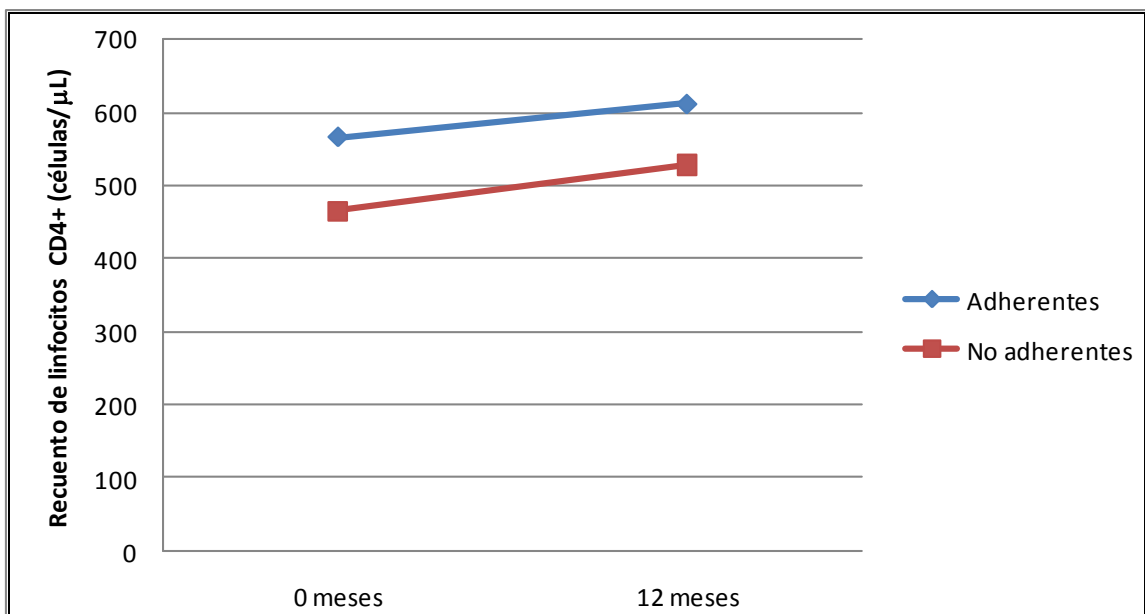


Figura 14. Representación gráfica del descriptivo de medias para el recuento de linfocitos T CD4+

## ***Discusión***



## **V. DISCUSIÓN**

La hipótesis planteada al inicio de este trabajo de Tesis Doctoral fue que la adherencia al tratamiento antirretroviral mejora cuando se administra en una única toma diaria, independientemente de otros factores que influyen en la misma.

Los resultados indican que **los pacientes que toman el tratamiento una vez al día (QD) son más adherentes que aquellos que lo toman dos veces al día (BID)**, pero no de forma independiente a un conjunto de factores que analizamos a continuación, y que consideramos críticos a la hora de abordar el tratamiento integral del paciente con VIH.

El 80,7 % de los pacientes que tomaron el tratamiento QD fue adherente al TAR, frente al 69,8 % de los pacientes que lo tomaron BID, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa en el análisis univariable.

Sin embargo, al realizar un estudio por análisis multivariable de otros factores que podían influir en el resultado, encontramos que el número de comprimidos y las prácticas de riesgo para la infección por VIH eran factores que tenían una influencia estadísticamente significativa en este contexto, de forma tal que, los pacientes que tomaron el tratamiento BID presentaron un riesgo de no ser adherentes 4,3 veces mayor que aquellos con tratamiento QD ( $p=0,001$ ).

Pensamos que estos resultados son importantes porque confirman el beneficio de las pautas QD en la adherencia al TAR observado en los ensayos clínicos. En un meta-análisis de 11 ensayos, que compara tratamientos QD frente a BID en pacientes infectados por VIH (Parienti et al., 2009), los autores indican que, aunque únicamente seis de los ensayos incluidos investigan tratamientos constituidos enteramente por fármacos con administración única diaria, (Boyle et al., 2008; Gallant et al., 2006; Molina et al., 2007b; Podsadecki et al., 2008a; Portsmouth et al., 2005; Ruane et al., 2006), la administración QD mejora la adherencia frente a los tratamientos BID, coincidiendo con los resultados de nuestra investigación. Otros ensayos clínicos han

obtenido resultados análogos (Gathe et al., 2008; Maitland et al., 2008; Molina, 2008; Negredo et al., 2004).

Asimismo, nuestros datos coinciden con los aportados por el estudio CUVA (Viciano et al., 2008), realizado en la práctica clínica de varios hospitales españoles (61,4 % QD vs. 53,2 % BID), si bien en el mismo se valora la adherencia únicamente mediante el cuestionario SMAQ (*Simplified Medication Adherence Questionnaire*). Creemos que al combinar dos métodos de medida de la adherencia, según las recomendaciones generales (Escobar et al., 2008), que además habían sido previamente evaluados en nuestra población (DelSol et al., 2007; Rodríguez et al., 2005a), nuestros resultados arrojan mayor conocimiento del problema de la adherencia en la práctica asistencial diaria. Los resultados de nuestro estudio también concuerdan con los de otros investigadores, como Golin et al. y Ventura et al. (Golin et al., 2002; Ventura et al., 2007).

Para profundizar en el análisis de otros factores que pudiesen tener influencia en este aspecto, en primer lugar estudiamos la posible influencia del **número de comprimidos** de cada pauta de tratamiento.

Este análisis por subgrupos indicó que el 87,1 % de los pacientes que tomaron tratamientos de dos comprimidos QD fue adherente al TAR, frente al 69,8 % de aquellos que recibieron dos comprimidos BID. De igual manera, el 90,3 % de los pacientes con pautas de tres comprimidos QD fue adherente, frente al 69,8 % de los tratados con dos comprimidos BID. En ambos casos, las diferencias de adherencia entre los grupos fueron estadísticamente significativas, resultados que coinciden con los de Rodríguez et al. y Real et al. (Real et al., 2009; Rodríguez et al., 2005b).

Sin embargo, al incrementar el número de comprimidos los resultados cambiaron. Los pacientes con tratamientos QD constituidos por cuatro, cinco o seis comprimidos al día presentaron una adherencia similar a la de aquellos con tratamientos de dos comprimidos BID.

Pensamos, por tanto, que un elevado número de comprimidos conlleva una peor adherencia, independientemente de la pauta de administración, coincidiendo con lo afirmado por otros autores (Arrondo et al., 2009; Bartlett et al. 2001; Planas et al., 2009; Real et al., 2009, Rodríguez Torné et al., 2007, Ventura et al., 2007). Es necesario simplificar no sólo la pauta terapéutica, sino también el número de comprimidos, pues aquellos tratamientos constituidos por más de cuatro comprimidos anularían el efecto beneficioso en la adherencia al TAR de la administración QD, frente a la pauta BID más sencilla. Así, creemos que las diferencias entre nuestros resultados y los del estudio CUYA (Viciano et al., 2008), donde la proporción de pacientes adherentes con pautas QD (61,4%) es menor que la nuestra (80,7 %), pero similar a la de nuestro grupo BID (69,8 %), se deberían a que en este, las pautas QD estaban constituidas por una media de cinco comprimidos, en comparación con la mediana de tres comprimidos de nuestro grupo QD.

Por tanto, nuestros resultados son importantes porque demuestran que prescribir tratamientos QD no implica en todos los casos una mejora de adherencia al TAR respecto a los BID, ya que la frecuencia de administración y el número de comprimidos son factores interrelacionados en la misma. Por ello, se debe recomendar al prescriptor un equilibrio entre ambos. Esta relación, que no había sido estudiada anteriormente, hace más relevantes nuestros resultados; solamente las investigaciones sobre las preferencias de los pacientes apuntaban hacia su existencia (Miller et al., 2002b; Moyle et al., 2003; Murri et al., 2006; Sherer et al., 2005; Stone et al., 2004; Ventura et al., 2007).

En la población en estudio, una elevada proporción de pacientes (37 %) tomaban tratamientos QD compuestos por cuatro comprimidos o más, lo que indica, como se ha comentado anteriormente, la actual complejidad de las pautas antirretrovirales en la práctica clínica, pese a la administración única diaria (Ingersoll & Cohen, 2008; Trotta et al., 2002; WHO, 2003). Esta complejidad es un aspecto importante a considerar y se debe intentar evitar a fin de facilitar la obtención de los objetivos terapéuticos (Ammassari et al., 2002; Chesney, 2000; Golin et al., 2002; Martin et al., 2007). Los pacientes VIH en general están polimedicados, y además, recurren con frecuencia a la medicina alternativa o los fármacos sin receta, todo lo cual aumenta más aún la

complejidad farmacoterapéutica y con ello, el riesgo de aparición de problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y de falta de adherencia (Stone et al. 2001), que podrían derivar en el fracaso terapéutico. Otros autores han señalado igualmente la importancia del problema (Furler et al., 2004), apuntando a que la complejidad del TAR se relacionaría también con el factor olvido, una de las razones más frecuentes referidas por los pacientes para justificar las pérdidas de dosis (Barfod et al., 2006, Golin et al., 2002, Reynolds et al., 2004; Roca et al., 2000; Rodríguez Torné et al., 2007; Ruíz-Pérez et al., 2006). Las dosis olvidadas podrían deberse a varios factores a la vez, entre ellos, la complejidad de los TAR, y por ello, si esta es menor, también lo debería ser el riesgo de falta de adherencia.

En este sentido pensamos que la intervención del farmacéutico en prevenir combinaciones farmacológicas que puedan conllevar riesgos terapéuticos, así como su papel en diseñar estrategias de mejora de la adherencia centradas en el paciente, que fomenten la implicación del mismo con su tratamiento, en el marco de su participación en el equipo multidisciplinar, es fundamental, al igual que han recomendado otros autores (Escobar et al., 2008).

Por otra parte, creemos que es necesario potenciar estrategias conjuntas de las instituciones sanitarias con la industria farmacéutica, dirigidas al diseño de un mayor número de co-formulaciones farmacéuticas que incluyan las combinaciones de fármacos antirretrovirales más eficaces y seguras, según vaya evolucionando el estado del conocimiento científico. De esta manera se podría reducir el número de comprimidos de las pautas antirretrovirales QD (Sosnik et al., 2009).

La importancia de la influencia de otros factores no farmacológicos en la adherencia al TAR también se ha puesto de manifiesto en nuestros resultados. Así encontramos que las **prácticas de riesgo para la infección por VIH** influyeron en la adherencia de manera estadísticamente significativa, según demostró tanto el análisis univariable como el multivariable.

Para profundizar en este aspecto, estudiamos la relación entre la adherencia y la historia de adicción a drogas vía parenteral (ADVP), encontrando que sólo el 66,7 % de los

pacientes con **historia de ADVP** fue adherente al TAR, frente al 87,2 % de los pacientes con otras prácticas de riesgo, como el contacto sexual, la transfusión sanguínea, la hemofilia o la transmisión vertical ( $p<0,0001$ ), lo que concuerda con lo encontrado por otros autores (Gordillo et al., 1999; Knobel et al., 1997; Montessori et al., 2000; Ruiz-Pérez et al., 2006; Samet et al., 1992; Singh et al., 1996).

Aunque en este estudio no han sido analizadas, las posibles causas por las que los pacientes con historia de ADPV tienden a ser menos adherentes podrían ser una menor comprensión de la enfermedad y del tratamiento, un menor cuidado personal, una situación de salud basal desfavorable por el consumo previo de drogas, apoyo familiar o social disminuido, situación laboral afectada o peor relación con el personal sanitario, aspectos que han sido verificados en otros estudios (Freeman et al., 1996). Se ha observado que este tipo de pacientes presentan una mayor incidencia de coinfección con VHC o de problemas neuropsiquiátricos derivados de la adicción (Hinkin et al., 2004; Panel de expertos de GESIDA, SPNS y AEEH, 2009; Weiss & Gorman, 2006), lo que constituye un importante factor de riesgo para la falta de adherencia al TAR (Gordillo et al., 1999; Paterson et al., 2000; Reynolds et al., 2004; Ruiz-Pérez et al., 2006; Singh et al., 1996; Tucker et al., 2003).

Creemos que en los pacientes con historia de ADVP, la simplificación de los tratamientos con pautas de una única toma diaria podría no ser suficiente para alcanzar una adherencia óptima y por tanto, sería necesario realizar tanto estrategias dirigidas a la simplificación del TAR, como estrategias de intervención individualizadas, basadas en programas psicoeducativos.

Al estudiar el papel de la **adicción activa a drogas** en la adherencia al TAR, encontramos que el consumo de algunas de las sustancias evaluadas se asoció a un mayor riesgo de falta de adherencia, como también han identificado otros autores y analizamos a continuación (Escobar et al., 2003; Herrmann et al., 2008; Hinkin et al., 2004; Howard et al., 2002; Kleeberger et al., 2004; Martín-Sánchez et al., 2002; Södergård et al., 2006).

El **consumo activo de drogas vía parenteral** no se asoció a una peor adherencia al TAR de manera estadísticamente significativa, aunque sólo el 3,7 % de los pacientes refirió ser ADVP en el momento del estudio. Creemos que la baja prevalencia de ADVP en nuestra población restó potencia estadística al análisis en la detección de diferencias en la adherencia entre los pacientes que consumían drogas vía parenteral y los que no lo hacían, pues según las estadísticas nacionales de 2008, el 13,4 % de los pacientes infectados por VIH refirió haber consumido drogas por vía parenteral en el último mes (SPNS, CNE & ISCIII, 2008). La baja proporción de pacientes ADVP en nuestro estudio quizá fuese debida a que una elevada parte se encontrara tratada en programas de sustitución con metadona.

El **consumo de metadona** como terapia sustitutiva para la ADVP se asoció, de forma estadísticamente significativa, a un mayor riesgo de no adherencia, hecho también observado por otros autores (Ruiz-Pérez et al., 2006). Únicamente el 44,4 % de los pacientes consumidores de metadona fue adherente al TAR, frente al 81,7 % de los pacientes no consumidores. Aunque se ha demostrado que los pacientes con ADVP en programas de sustitución con metadona tienden a mejorar la adherencia al TAR (Antela et al., 1997; Palepu et al., 2006), esta sigue siendo muy baja respecto a la de los pacientes no ADVP (Freeman et al., 1995; Spire et al., 2007), como se refleja en nuestro estudio. Creemos que este grupo de población sería especialmente susceptible de beneficiarse de medidas conjuntas de mejora de la adherencia y estrategias de intervención, como el tratamiento directamente observado, según indican los resultados de otros investigadores (Altice et al., 2007; Macalino et al., 2007).

Los pacientes **consumidores de tabaco** presentaron, de forma estadísticamente significativa, un riesgo 3,1 veces mayor de no adherencia que aquellos no consumidores. Lo mismo ocurrió con el **consumo de alcohol**, donde el riesgo de falta de adherencia fue 2,3 veces superior ( $p=0,002$ ). Ambos factores se han relacionado con la mala adherencia en otros estudios (Conen et al., 2009; Freeman et al., 1996; Herrmann et al., 2008; Hinkin et al., 2004; Howard et al., 2002; Paterson et al., 2000; Södergård et al., 2006).

Shuter y Bernstein demostraron que el consumo de tabaco es un importante marcador de falta de adherencia al TAR (Shuter & Bernstein, 2008), obteniendo unos resultados similares a los nuestros. Otros autores han encontrado hallazgos semejantes, observando una mayor prevalencia de consumo de tabaco entre los pacientes VIH que en la población general, lo que según Nahvi y Cooperman, podría deberse a la alta prevalencia de enfermedades psiquiátricas o abuso de drogas en este grupo de población (Nahvi & Cooperman, 2009).

El consumo habitual de alcohol se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de hepatopatías, lo que podría implicar una menor eficacia o tolerancia al TAR (Panel de expertos de GESIDA, SPNS y AEEH, 2009). Además, una gran dependencia al alcohol implica un mayor riesgo de desarrollo de problemas psiquiátricos, sociales o laborales, lo que de manera indirecta puede también comprometer la adherencia (Conen et al., 2009).

Creemos por tanto, a la vista de nuestros resultados, que la implantación de programas de deshabituación alcohólica y tabáquica para los pacientes con VIH podría ser provechosa. El papel del farmacéutico en el seguimiento farmacoterapéutico del TAR y de los fármacos empleados en la deshabituación, detectando la aparición de posibles interacciones y PRM, puede redundar en un efecto beneficioso sobre el paciente VIH, aumentando la seguridad y eficacia de la farmacoterapia (Escobar et al., 2008).

Por último, debemos resaltar que no encontramos que el consumo de *Cannabis*, drogas de diseño, cocaína o heroína se relacionase de manera estadísticamente significativa con la adherencia al TAR, aunque algunos autores sí lo han observado en estudios previos (Arnsten et al., 2002; Martín-Sánchez et al., 2002; Tucker et al., 2006; Wilson et al., 2004). Pensamos que quizá la pequeña proporción de pacientes consumidores de estas sustancias en nuestra muestra limitó la potencia estadística, y por tanto, no podemos obtener conclusiones definitivas acerca de la influencia de estos factores en la adherencia. Por ello, creemos que sería interesante el desarrollo de trabajos futuros con un diseño específico para explorar en profundidad la relación de estos factores con la adherencia al TAR.

Como explicamos anteriormente, los pacientes con historia de ADVP presentan una mayor incidencia de coinfección por VHC, lo que pensamos que podría ser una causa subyacente de la menor adherencia al TAR observada en este grupo de pacientes. En nuestro estudio, los pacientes **coinfectados con el VHC** presentaron, de manera estadísticamente significativa, tres veces más riesgo de no ser adherentes que los pacientes no coinfectados. Estos resultados coinciden con los de Braitstein et al. (Braitstein et al., 2006), quienes concluyen que la coinfección con el VHC se asocia de manera independiente a la falta de adherencia al TAR.

Según la evidencia científica disponible, el motivo de la falta de adherencia al TAR en los pacientes coinfectados es multifactorial. Por una parte, la coinfección modifica la historia natural de la infección del VHC, provocando una mayor probabilidad de cronificación del mismo, desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma. Actualmente las complicaciones asociadas con la enfermedad hepática terminal por VHC son una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes coinfectados por VIH (Panel de expertos de GESIDA, SPNS y AEEH, 2009; Rockstroh, 2006; Tossing, 2002). La hepatopatía crónica puede comprometer la eficacia y la tolerancia a los fármacos antirretrovirales (den Brinker et al., 2000) y con ello, la adherencia al mismo (Cooper & Mills, 2007; Tossing, 2002).

Por otro lado, las alteraciones psiquiátricas que se asocian tanto a la propia coinfección, como a los efectos adversos del tratamiento farmacológico del VHC, pueden ocasionar o precipitar la falta de adherencia al TAR, incluso en pacientes previamente cumplidores (Weiss & Gorman, 2006). Además, algunos autores han relacionado las expectativas de los pacientes respecto al TAR con la adherencia (Freeman et al., 1996; Kerr et al., 2004; Samet et al., 1992; Viswanathan et al., 2005), y en este sentido, pensamos que el presentar infección crónica por VHC podría influir de manera negativa en las mismas, pues el paciente podría mostrarse menos optimista o esperanzado con su tratamiento.

Al igual que otros autores (Fumaz et al., 2008; Godin et al., 2005), pensamos que la implantación de programas psicoeducativos destinados a motivar al paciente, de tal forma que este crea en los beneficios de su tratamiento, así como en su propia capacidad



de adherencia al mismo (auto-eficacia), serían fundamentales en los pacientes coinfectados con VHC para alcanzar unos resultados satisfactorios, especialmente en aquellos en tratamiento concomitante con peginterferón y ribavirina, pues se ha demostrado que los altos niveles de auto-eficacia se asocian a una mayor adherencia al TAR (Gifford et al., 2000; Luszczynska et al., 2007; Reynolds et al., 2003).

En general, las características sociodemográficas no han resultado ser buenas predictoras de la adherencia al TAR. Algunos autores encuentran asociación con la edad (Ammassari et al., 2001; Gordillo et al., 1999; Montessori et al., 2000; Paterson et al., 2000; Ruiz-Pérez et al., 2006), el sexo (Godin et al., 2005), la raza (Kleeberger et al., 2001; Singh et al., 1996), el nivel cultural o la situación económico-laboral (Ammassari et al., 2001; Escobar et al., 2003; Kleeberger et al., 2001; Roca et al., 2000; Wolf et al., 2007). En nuestro caso, únicamente el **nivel de estudios** se relacionó con la adherencia al TAR de manera estadísticamente significativa; los pacientes sin estudios, con estudios básicos o formación profesional presentaron un riesgo de falta de adherencia 2,6 veces mayor que aquellos con BUP o estudios universitarios. Este hecho podría estar relacionado con dos aspectos. Por un lado, una menor formación influiría en la comprensión de la enfermedad y del tratamiento, y por tanto, en su implicación con el mismo (Braga Ceccato et al., 2009). Se ha demostrado que aquellos pacientes que no comprenden su tratamiento son menos adherentes al TAR (Hinkin et al., 2002; Mansoor & Dowse, 2006; Miller et al., 2003; Wolf et al. 2007). Además, creemos que un bajo nivel de estudios podría tener una influencia negativa en la relación con el equipo asistencial, de modo que la colaboración y toma conjunta de decisiones entre médico y paciente se viera perjudicada. Por otro lado, pensamos que una menor formación o nivel cultural podrían estar relacionados de manera indirecta con otros factores de riesgo para la no adherencia al TAR, tales como la ADVP o una situación económica desfavorable, y estos a su vez, con unas relaciones sociales desfavorables o menor soporte social o familiar, aspectos ya sugeridos por otros autores (Altice et al., 2001; Ammassari et al., 2001; Gordillo et al., 1999; Knobel et al., 1997; Montessori et al., 2000; Moralejo et al., 2006; Samet et al., 1992).

Un dato inesperado de nuestro estudio fue que, aunque la adherencia al TAR era menor en los pacientes que refirieron tener **conflictos en su núcleo de convivencia** (69,2 vs.

80,4 %), la diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p=0,073$ ). Esta variable incluía conflictos económico-laborales, sociales (falta de comunicación) o de consumo de drogas, todos ellos descritos por otros autores como factores de riesgo para la falta de adherencia al TAR. Por otro lado, a excepción de la convivencia con otras personas infectadas por VIH, tampoco hallamos diferencias de adherencia estadísticamente significativas en función del apoyo familiar o social, aunque varios autores han demostrado que los pacientes con soporte social presentan mejor adherencia al TAR (Gordillo et al., 1999; Mehta et al., 1997, Moralejo et al., 2006; Viciano et al., 2008). Sería interesante diseñar un estudio específico, a fin de confirmar estos resultados, y conocer si la realización de estrategias de intervención contando con las personas del entorno de los pacientes con conflictos en su núcleo de convivencia o menor apoyo socio-familiar, tendría alguna repercusión positiva en la adherencia (Tornero et al., 2007).

Para nosotros fue un resultado sorprendente que compartir domicilio con otra persona VIH o tener amigos infectados se asociara con una menor adherencia al TAR. Entre los pacientes que compartían domicilio, el 22 % del grupo BID y el 17 % del grupo QD lo hacían con otra persona infectada por VIH; sólo el 60,4 % de los pacientes que convivían con otra persona VIH fue adherente al TAR, frente al 80,4 % de los pacientes que no lo hacían, siendo la diferencia estadísticamente significativa. De manera similar, los pacientes con amigos infectados por VIH también fueron menos adherentes que los que no tenían amigos con dicha infección (73,5 % vs. 83,9 %;  $p=0,024$ ).

Aunque este hallazgo no permite sacar conclusiones definitivas, indica que en estos casos, podrían existir determinados factores no analizados en nuestro estudio que condicionen la adherencia. Beals et al. sugieren al respecto la influencia en la adherencia de las actitudes negativas de los cuidadores, ya que cuando estos u otras personas del entorno social del paciente perciben dificultades asociadas al TAR, el paciente internaliza dicha actitud, estando menos motivado para el cumplimiento estricto del TAR (Beals et al., 2006). Si el cuidador presenta también infección por VIH, esto podría ser aún más probable. Pensamos, además, que estos resultados podrían estar relacionados con una mayor incidencia en esos pacientes de otros factores relacionados con la mala adherencia como la coinfección por VHC, la historia de ADVP

o el consumo de alcohol, tabaco o metadona. Sería interesante estudiar esta hipótesis en posteriores investigaciones.

Otro resultado inesperado fue encontrar que los pacientes con **hijos** presentaron un riesgo 1,7 veces mayor de no adherencia que aquellos sin hijos ( $p=0,048$ ), hecho que nos parece paradójico, pues pensamos que la responsabilidad de cuidar a los hijos podría favorecer que el paciente tuviese una conducta más comprometida consigo mismo y su tratamiento y un mayor autocuidado. Diversos autores también han detectado unos resultados similares a los obtenidos en este trabajo. Así, convivir con hijos tiene una influencia negativa básicamente en mujeres, habiéndose advertido que el estrés paternal, la edad del hijo más joven y el número de hijos, se asocia a la falta de adherencia (Mellins et al 2003; Merenstein et al., 2008; Murphy et al., 2002). En concreto, en el trabajo llevado a cabo por Merenstein et al. llegan a la conclusión de que cada hijo de edad menor o igual a 18 años se asocia a una disminución del 8 % en la probabilidad de adherencia correcta al TAR (Merenstein et al., 2009). Nosotros pensamos que la explicación a estos resultados poco presumibles podría estar relacionada con la intención de ocultar la enfermedad a los hijos, o bien, con no disponer de tiempo suficiente para el cuidado personal, pues debe ser dedicado a la atención a los hijos.

Por otra parte, en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes refirió recibir **ayuda** de algún colectivo, pero ninguno de estos se asoció de manera estadísticamente significativa a una mayor adherencia al TAR. El 47,6 % de los pacientes del grupo BID y el 42,9 % del grupo QD indicaron que el colectivo del que recibían más ayuda para seguir el tratamiento era el médico. Creemos que este resultado refleja la buena relación de los pacientes con el equipo asistencial, lo que según Schneider et al., puede influir positivamente en la adherencia (Schneider et al., 2004). Por otro lado, una alta proporción de pacientes en ambos grupos de tratamiento refirieron recibir ayuda de ellos mismos de manera explícita. Aunque este resultado podría interpretarse como que esos pacientes no tenían confianza en el médico o el resto de profesionales sanitarios, la familia o los amigos, pensamos que, por el contrario, refleja que el trabajo educativo previo del equipo asistencial consiguió que los pacientes gozaran de un mayor conocimiento, aceptación e implicación con su tratamiento, confirmando el importante

papel del equipo asistencial en la consecución de un elevado nivel de auto-eficacia (Schneider et al., 2004), lo que es necesario para alcanzar una adherencia óptima (Atkinson & Petrozzino, 2009; Gifford et al., 2000; Luszczynska et al., 2007).

No hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la adherencia y el resto de factores analizados (estadio, tiempo en tratamiento, etc.), muchos de los cuales han sido también evaluados por otros investigadores, con resultados contradictorios.

Así por ejemplo, Gao et al. encuentran en pacientes con estadios B y C mayor adherencia que en aquellos en estadio A, ya que los primeros asociarían el mal cumplimiento con un mayor riesgo de complicaciones (Gao et al., 2000). También el diagnóstico de SIDA o una historia previa de enfermedades oportunistas se han relacionado con una mejor adherencia al TAR (Montessori et al., 2000; Samet et al., 1992; Singh et al., 1996).

Por otra parte, De Andrés et al. afirman que a medida que aumenta el **tiempo desde el diagnóstico**, se incrementa el porcentaje de pacientes no adherentes, ya que se verían más afectados por los factores que influyen sobre la adherencia, como la presencia de efectos adversos, enfermedades concomitantes, complejidad de la terapia, etc. (de Andrés et al., 2008).

En otras enfermedades crónicas un mayor **tiempo en tratamiento** también está generalmente asociado a una menor adherencia (Claxton et al., 2001; Osterberg et al., 2005), pero en el caso de la infección por VIH esto es controvertido. Algunos autores afirman que cuanto mayor es el tiempo en tratamiento antirretroviral, la adherencia tiende a disminuir (Södergård et al., 2006; Ventura et al., 2007), hecho que podría aplicarse considerando tanto todo el periodo de tratamiento del paciente, desde su primer TAR, como solo el tratamiento actual. En cambio, al igual que nosotros, otros investigadores no encuentran asociación entre ambos factores y la adherencia (Gordillo et al., 1999; Kleeberger et al., 2004; Wagner, 2002). En el caso de nuestro estudio, la población había recibido tratamiento durante un elevado número de años, al igual que con los TAR estudiados. Este hecho no se asoció a una menor adherencia, lo que podría

explicarse porque la adherencia sea un proceso dinámico, que cambia con el tiempo (Fumaz et al., 2008; Gross et al., 2006; Howard et al., 2002; Ventura et al., 2007). Se ha postulado que algunos pacientes son capaces de desarrollar hábitos y estrategias para tomar la medicación a lo largo de los años, de tal manera que en tratamientos prolongados, la adherencia estaría más relacionada con las creencias y actitudes de los pacientes respecto a la enfermedad que con las características o el nivel de conocimiento del tratamiento (Fumaz et al., 2008), pudiendo ser en algunos casos incluso mayor (Bangsberg et al., 2003; Howard et al., 2002).

Según Ventura et al., la **experiencia previa con fármacos antirretrovirales** podría condicionar la adherencia a tratamientos futuros (Ventura et al., 2007). Además, la aparición de efectos adversos constituye un factor claramente relacionado con la misma, y el tratamiento continuado puede conllevar toxicidades acumuladas (Escobar et al., 2008). Un ejemplo claro podrían ser las alteraciones morfológicas corporales, como la lipodistrofia, asociadas a determinados fármacos, que pueden comprometer la adherencia a largo plazo (Ammassari et al., 2001; Carrieri et al., 2006; Duran et al., 2001). Aunque nuestra población estuvo formada en su mayoría por pacientes previamente tratados, con al menos una mediana de tres fármacos antirretrovirales previos al TAR en estudio, no encontramos asociación de esta variable con la adherencia al TAR. Como apuntan Alfonso et al. o Fumaz et al., las características específicas de la población tratada durante largo tiempo podría explicar esta falta de asociación, ya que estos pacientes saben manejar los efectos adversos (Alfonso et al., 2009; Fumaz et al., 2008). Por tanto, pensamos que sería interesante llevar a cabo investigaciones futuras en este sentido, ya que podrían determinar la influencia real de estos factores en la adherencia al TAR.

Para terminar, según las recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS, todos los estudios de adherencia deberían considerar sistemáticamente la relación entre sus resultados de adherencia y los resultados virológicos de forma prospectiva (Escobar et al., 2008).

En nuestro caso, al finalizar el periodo de estudio, constatamos en toda la cohorte una reducción media de la viremia, así como un aumento medio del número de linfocitos T CD4+. Debe considerarse que los pacientes incluidos en el estudio presentaban niveles

medios de viremia reducidos al inicio del mismo, motivo por el cual las disminuciones de CVP fueron de baja magnitud ( $0,0880 \log_{10}$  copias/mL).

Al realizar el análisis desglosado en función de la adherencia al TAR, se constató una mayor tasa de supresión viral en los pacientes adherentes que en aquellos no adherentes, siendo así el riesgo de falta de supresión viral casi tres veces mayor en los pacientes no adherentes, hecho que coincide con los resultados de otros autores (Low-Beer et al., 2000; Nachega et al., 2007; Tuboi et al., 2005; Wood E. et al., 2004). A nivel inmunológico, también se observó un nivel medio de linfocitos T CD4+ mayor en los pacientes adherentes.

Por tanto, los pacientes no adherentes presentaron un mayor riesgo de fallo virológico y menor recuperación inmunológica. La optimización de la adherencia al TAR es fundamental para asegurar la eficacia de los tratamientos y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Como limitaciones de la investigación debemos indicar las derivadas de un estudio de cohortes, principalmente la falta de aleatorización en la selección de los pacientes. Un ensayo clínico no es fácilmente aplicable en la práctica asistencial, aunque habría aportado mayor validez a los resultados para demostrar causalidad. El flujo de pérdidas de pacientes en ambos grupos de tratamiento fue similar, aunque ligeramente mayor al esperado (24,2 %), lo que pudo haber limitado la potencia estadística del análisis. Por otra parte, no se consideraron otros tratamientos concomitantes del paciente, los cuales podrían influir en la adherencia al TAR, ni tampoco las circunstancias de las tomas de los fármacos antirretrovirales (horario, restricciones dietéticas). La observación de estas consideraciones podría haber variado en parte los resultados y su interpretación (Nieuwkerk et al., 2001). Por último, debemos considerar el sesgo de observación, pues los pacientes incluidos en nuestro trabajo podrían haber modificado sus pautas de adherencia al saber que estaban siendo estudiados, y por tanto, los resultados de adherencia de este estudio podrían ser mayores que los esperados en la población general (Podsadecki et al., 2008b).

El principal punto fuerte de esta investigación es que refleja el nivel de adherencia al TAR en la práctica clínica habitual. Por un lado, la decisión de la combinación de fármacos antirretrovirales o de la pauta de administración fue a criterio de los médicos responsables de los pacientes, completamente al margen de la investigación. Además, los criterios de exclusión de los pacientes fueron mínimos, con el fin de que la muestra representara de una forma más fidedigna a la población diana. Se incluyeron pacientes que, en general, no serían incluidos en ensayos clínicos, como pacientes con enfermedades concomitantes o multitratados, lo que convierte nuestros resultados en fácilmente extrapolables a la práctica asistencial diaria. Por otro lado, la investigación fue diseñada para evaluar las diferencias de adherencia como variable principal, y no como resultado complementario a la determinación de eficacia o seguridad. Aunque las medidas de la adherencia se obtuvieron mediante métodos indirectos, la metodología fue la considerada aceptable en la práctica clínica, es decir, la asociación de un cuestionario validado y el registro de dispensación. Asimismo, la dispensación centralizada de la medicación y la existencia de registros normalizados en el Servicio de Farmacia minimiza la existencia de posibles sesgos en la estimación de la adherencia por el método de registro de dispensación. De manera similar, los cuestionarios de adherencia fueron realizados de manera habitual por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, al margen de este estudio. Por último se debe resaltar que el modelo estadístico es consistente para la población de estudio y presenta relevancia clínica, además de significación estadística. La reproducibilidad de nuestro modelo debería confirmarse mediante su evaluación en otras poblaciones.

## ***Conclusiones***



## **VI. CONCLUSIONES**

Los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis Doctoral nos permiten alcanzar las siguientes conclusiones:

1. En general, en la práctica asistencial, la adherencia al TAR de los pacientes que toman pautas QD es mayor que la de los que toman pautas BID (80,7 % *vs.* 69,8 %; OR=4,277). La influencia de la administración única diaria en la misma no es independiente de otros factores, sino que está condicionada por el número de comprimidos y las prácticas de riesgo para la infección por VIH.
2. La administración de un número elevado de comprimidos disminuye el efecto beneficioso de las pautas QD respecto a los tratamientos BID más sencillos. Los pacientes que toman cuatro o más comprimidos QD presentan una adherencia similar a aquellos que toman dos comprimidos BID. Por tanto, prescribir regímenes QD no implica en todos los casos una mejora de la adherencia respecto a los tratamientos BID.
3. Los pacientes con historia de adicción a drogas vía parenteral (ADVP) son menos adherentes al TAR que aquellos con otras prácticas de riesgo para la infección por VIH (66,7 % *vs.* 87,2 %; OR=3,396). En estos pacientes sería especialmente recomendable la combinación de estrategias de simplificación del TAR con otras de intervención individualizadas.
4. El consumo de tabaco, alcohol y metadona influye negativamente en la adherencia. Estos pacientes podrían beneficiarse de medidas específicas, como la implantación de programas de deshabituación tabáquica y alcohólica o el tratamiento directamente observado.
5. Los pacientes coinfectados por el VHC son menos adherentes que los no coinfectados (69,4 % *vs.* 87,3 %; OR=3,020). La promoción de la adherencia, especialmente cuando son tratados de manera concomitante con peginterferón y ribavirina es fundamental para conseguir el éxito terapéutico, tanto del tratamiento del VHC como del VIH.
6. Un bajo nivel de estudios se asocia a una menor adherencia al TAR. La educación al paciente para conseguir la plena comprensión del tratamiento, y su

participación activa en el mismo es esencial.

7. Los pacientes que conviven con otras personas VIH, que tienen amigos infectados, o que tienen hijos son menos adherentes. Las causas de la influencia negativa de estos factores deberían ser evaluadas en futuras investigaciones, con el fin de poder establecer estrategias específicas de mejora de la adherencia.
8. Los pacientes no adherentes sufren mayor riesgo de fallo virológico y menor recuperación inmunológica. La optimización de la adherencia al TAR es fundamental para asegurar la eficacia de los tratamientos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Así pues, podemos concluir que la simplificación de los tratamientos antirretrovirales mediante pautas de administración única diaria mejora, pero no proporciona una adherencia perfecta, ya que la misma está también relacionada con otros factores, como el número de comprimidos diarios o las prácticas de riesgo para la infección por VIH. Los resultados de esta Tesis confirman el beneficio de las estrategias de simplificación en la mejora de la adherencia al TAR en la práctica asistencial, al mismo tiempo que ponen de manifiesto la importancia de otros determinantes individuales del paciente. Se evidencia que, aunque los tratamientos de administración QD son ya una realidad para numerosos pacientes, no constituyen una “panacea” en la optimización de la adherencia al tratamiento, porque, en muchos casos, todavía están constituidos por un elevado número de comprimidos, lo que anula el beneficio de la administración QD.

Además los resultados reafirman que en los pacientes con mayor riesgo de no adherencia por factores no relacionados con la pauta terapéutica, como el consumo de sustancias, la coinfección por VHC, el bajo nivel de estudios u otros determinantes sociales (convivencia o amistad con otros pacientes VIH) y familiares (tener hijos), es necesario combinar las estrategias de simplificación de las pautas terapéuticas con otras de intervención, apoyo o ayuda.

Como líneas de trabajo futuras proponemos:

- Fomentar la colaboración entre la industria farmacéutica y los profesionales sanitarios en el desarrollo de nuevas co-formulaciones de distintos principios activos

para la administración única diaria a fin de maximizar la adherencia, de manera que el TAR no supere los dos o tres comprimidos diarios administrados QD.

- Implantar nuevas estrategias de mejora de la adherencia al TAR, basadas en programas psicoeducativos, en los pacientes con mayor riesgo de falta de adherencia, como aquellos con historia de ADVP o consumidores de alcohol o metadona, pacientes coinfectados por VHC o con un bajo nivel de estudios
- Profundizar en el conocimiento de las causas que ocasionan la influencia negativa en la adherencia de tener hijos o convivir con familiares o amigos infectados por VIH, con el fin de establecer programas adecuados de apoyo.
- Potenciar el seguimiento continuo de la adherencia al TAR por parte del Servicio de Farmacia con el fin de favorecer la detección temprana de pacientes no adherentes y evitar así posibles fracasos terapéuticos.

Madrid, 17 de Febrero de 2010

Marina Sánchez Cuervo

## ***Bibliografía***

## **VII. BIBLIOGRAFÍA**

Alfonso V, Toulson A, Bermbach N, Erskine Y, Montaner J. Psychosocial issues influencing treatment adherence in patients on multidrug rescue therapy: perspectives from patients and their health care providers. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23(2):119-126.

Altice FL, Maru DS, Bruce RD, Springer SA, Friedland GH. Superiority of directly administered antiretroviral therapy over self-administered therapy among HIV-infected drug users: a prospective, randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 45(6):770-778.

Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28 (1):47–58.

Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, Trotta MP, Ravasio L, De Longis P, Lo Caputo S, Narciso P, Pauluzzi S, Carosi G, Nappa S, Piano P, Izzo CM, Lichtner M, Rezza G, Monforte A, Ippolito G, d'Arminio Moroni M, Wu AW, Antinori A; AdICONA Study Group. Self-reported symptoms and medications side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28 (5):445-449.

Ammassari A, Trotta MP, Murri R, Castelli F, Narciso P, Noto P, Vecchiet J, D'Arminio Monforte A, Wu AW, Antinori A; AdICoNA Study Group. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 31 Suppl 3:S123-127.

Anderson PL. Pharmacologic perspectives for once-daily antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2004; 38(11):1924-1934.

Anónimo. Maraviroc. Celsentri<sup>®</sup> (Pfizer). *Panorama Actual Med* 2008; 32 (312):290-294.

Antela A, Casado JL, González MJ, Pérez P, Pérez-Elías MJ, Montilla P, Buzón L. Influence of a methadone maintenance programme on the improved outcome of a cohort on injecting drug users with advanced HIV disease. *AIDS* 1997; 11(11):1405-1406.

Arnsten JH, Demas PA, Farzadegan H, Grant RW, Gourevitch MN, Chang CJ, Buono D, Eckholdt H, Howard AA, Schoenbaum EE. Antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users: comparison of self-report and electronic monitoring. *Clin Infect Dis* 2001; 33(8):1417-1423.

Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, Gourevitch MN, Farzadegan H, Howard AA, Schoenbaum EE. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med* 2002; 17(5):377-381.

Arranz Caso JA, López JC, Santos I, Estrada V, Castilla V, Sanz J, Sanz J, Molina JP, Fernández Guerrero M, Górgolas M. A randomized controlled trial investigating the efficacy and safety of switching from a protease inhibitor to nevirapine in patients with undetectable viral load. *HIV Med* 2005; 6(5):353-359.

Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesus E, Gazzard B, Campo RE, Chen SS, McColl D, Holmes CB, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):74-78.

Arribas JR, Pulido F, Delgado R, Lorenzo A, Miralles P, Arranz A, González-García JJ, Cepeda C, Hervás R, Paño JR, Gaya F, Carcas A, Montes ML, Costa JR, Peña JM. Lopinavir/ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(3):280-287.

Arrizabalaga J, Arazo P, Aguirrebengoa K, García-Palomo D, Chocarro A, Labarga P, Muñoz-Sánchez MJ, Echevarría S, Oteo JA, Uriz J, Letona S, Fariñas MC, Peralta G,

Pinilla J, Ferrer P, Alvarez ML, Iribarren JA. Effectiveness and safety of simplification therapy with once-daily tenofovir, lamivudine, and efavirenz in HIV-1-infected patients with undetectable plasma viral load on HAART. *HIV Clin Trials* 2007; 8(5):328-336.

Arrondo Velasco A, Sainz Suberviola ML, Andrés Esteban EM, Iruin Sanz AI, Napal Lecumberri V. Factores relacionados con la adherencia en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farm Hosp* 2009; 33(1):12-25.

Atkinson MJ, Petrozzino JJ. An evidence-based review of treatment-related determinants of patients' nonadherence to HIV medications. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23(11):903-914.

Atripla® Ficha técnica. EMEA. Fecha de autorización: 21 de diciembre de 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/atripla/H-797-PI-es.pdf> [consulta: 27-01-2010].

Bangsberg DR. Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression. *Clin Infect Dis* 2006; 43(7):939-941.

Bangsberg DR, Charlebois ED, Grant RM, Holodniy M, Deeks SG, Perry S, Conroy KN, Clark R, Guzman D, Zolopa A, Moss A. High levels of adherence do not prevent accumulation of HIV drug resistance mutations. *AIDS* 2003; 17(13):1925-1932.

Bangsberg DR, Kroetz DL, Deeks SG. Adherence-resistance relationships to combination HIV antiretroviral therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2007; 4(2):65-72.

Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, Moss A. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001; 15(9):1181-1183.

Barfod TS, Sørensen HT, Nielsen H, Rodkjaer L, Obel N. 'Simply forgot' is the most frequently stated reason for missed doses of HAART irrespective of degree of adherence. *HIV Med* 2006; 7(5):285-290.

Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz JJ, Gonzalez-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14(7):807-812.

Barrios A, Negredo E, Domingo P, Estrada V, Labarga P, Asensi V, Morales D, Santos J, Clotet B, Soriano V; EFADITE Study Group. Simplification therapy with once-daily didanosine, tenofovir and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a more complex antiretroviral regimen: final results of the EFADITE trial. *Antivir Ther* 2005; 10(7):825-832.

Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001; 15(11):1369-1377.

Beals KP, Wight RG, Aneshensel CS, Murphy DA, Miller-Martinez D. The role of family caregivers in HIV medication adherence. *AIDS Care* 2006; 18(6):589-596.

Becker S, Rachlis A, Gill J, Dejesus E, Pierone G, Kirkland L, Koosian S, Farina D, Labriola D, Ruiz N, Bessen L, Villano S. Successful substitution of protease inhibitors with efavirenz (EFV) in patients with undetectable viral loads-A prospective, randomized, multicenter, open-label study (DMP 049). 8<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 2001 [Abstract 20].

Berenguer J; Gonzalez J; Ribera E; Domingo P; Santos J; Miralles P; Angels Ribas M; Asensi V; Gimeno JL; Perez-Molina JA; Terron JA; Santamaria JM; Pedrol E. Didanosine, lamivudine and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine and efavirenz, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: A randomized non-inferiority clinical trial, GESIDA 3903. 47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, 2007 [Abstract H-363].



Braga Ceccato MG, Acurcio Fde A, Vallano A, Comini César C, Crosland Guimarães MD. Assessment of factors associated with patients' comprehension of treatment at the start of antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009; 27(1):7-13.

Braitstein P, Justice A, Bangsberg DR, Yip B, Alfonso V, Schechter MT, Hogg RS, Montaner JS. Hepatitis C coinfection is independently associated with decreased adherence to antiretroviral therapy in a population-based HIV cohort. *AIDS* 2006; 20:323–331.

Boyle BA, Jayaweera D, Witt MD, Grimm K, Maa JF, Seekins DW. Randomization to once-daily stavudine extended release/lamivudine/efavirenz *versus* a more frequent regimen improves adherence while maintaining viral suppression. *HIV Clin Trials* 2008; 9:164–176.

Cameron DW, da Silva BA, Arribas JR, Myers RA, Bellos NC, Gilmore N, King MS, Bernstein BM, Brun SC, Hanna GJ. A 96-week comparison of lopinavir-ritonavir combination therapy followed by lopinavir-ritonavir monotherapy *versus* efavirenz combination therapy. *J Infect Dis* 2008; 198(2):234-240.

Carmona A, Knobel H, Guelar A, Grau S, Mateu-de Antonio J, Lopez-Colomes JL, Saballs P. Factors influencing survival in HIV infected patients treated with HAART. 13<sup>th</sup> Int Conf AIDS 2000. Durban, South Africa, 2000 [Abstract TuOrB417]. Disponible en: <http://www.aegis.org/conferences/iac/2000/TuOrB417.htm> [consulta: 03-06-2008].

Carrieri MP, Leport C, Protopopescu C, Cassuto JP, Bouvet E, Peyramond D, Raffi F, Moatti JP, Chêne G, Spire B. Factors associated with nonadherence to highly active antiretroviral therapy: a 5-year follow-up analysis with correction for the bias induced by missing data in the treatment maintenance phase. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(4):477-485.

Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, Enejosa J; Study 903E Team. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine

and efavirenz through 6 years in antiretroviral-*naïve* HIV-1-infected patients. HIV Clin Trials 2007; 8(3):164-172.

CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep 1992; 41(RR-17):1-19.

Centers for Disease Control (CDC). Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30(25):305-308. (a)

Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982; 31(27):365-367.

Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30(21):250-252. (b)

Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2000; 30 Suppl 2:S171-176.

Chisholm-Burns MA, Spivey CA. Pharmacoadherence: a new term for a significant problem. Am J Health Syst Pharm 2008; 65(7):661-667.

Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther 2001; 23(8):1296-1310.

Clotet B. Once-daily dosing of nevirapine in HAART. J Antimicrob Chemother 2008; 61(1):13-16.

Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, Gerstoft J, Staszewski S, Montaner J, Johnson M, Gazzard B, Stone C, Athisegaran R, Moore S; CNA30017 Study Team. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy *versus* continued protease

inhibitor- based highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15(12):1517-1526.

Cohen C, Elion RA, Frank I, Kloser P, Sherer R, Squires KE, Steinhart C, Tebas P; Advisory Committee of the International Association of Physicians in AIDS Care. Once-daily antiretroviral therapies for HIV infection: Consensus Statement of an Advisory Committee of the International Association of Physicians in AIDS Care. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2002; 1(4):141-145.

Conen A, Fehr J, Glass TR, Furrer H, Weber R, Vernazza P, Hirschel B, Cavassini M, Bernasconi E, Bucher HC, Battegay M; Swiss HIV Cohort Study. Self-reported alcohol consumption and its association with adherence and outcome of antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 2009; 14(3):349-357.

Conway B. The role of adherence to antiretroviral therapy in the management of HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45 Suppl 1:S14-18.

Comté L, Vrijens B, Tousset E, Gérard P, Urquhart J. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2007; 34(4):549-558.

Cooper CL, Mills E. Comparison of first antiretroviral treatment duration and outcome in HIV, HIV-HBV and HIV-HCV infection. *Int J STD AIDS* 2007; 18(8):546-550.

Cooper CL, van Heeswijk RP. Once-daily nevirapine dosing: a pharmacokinetics, efficacy and safety review. *HIV Med* 2007; 8(1):1-7.

Cramer JA. Microelectronic systems for monitoring and enhancing patient compliance with medication regimens. *Drugs* 1995; 49:321-327.

de Andrés Morera S, Rodríguez Nóvoa S, Jiménez Nacher I. Combinación de métodos directos e indirectos de medicación de la adherencia en pacientes VIH: factores relacionados con la adherencia. *Aten Farm* 2008; 10(4):214-221.

DeJesus E, Herrera G, Teofilo E, Gerstoft J, Buendia CB, Brand JD, Brothers CH, Hernandez J, Castillo SA, Bonny T, Lanier ER, Scott TR; CNA30024 Study Team. Abacavir *versus* zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2004; 39(7):1038-1046.

DeJesus E, Ortiz R, Khanlou H. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir *vs.* lopinavir/ritonavir in ARV treatment-naïve HIV-1-infected patients at Week 48: ARTEMIS. 47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL, 2007 [Abstract H-718b].

DeJesus E, Young B, Morales-Ramirez JO, Sloan L, Ward DJ, Flaherty JF, Ebrahimi R, Maa JF, Reilly K, Ecker J, McColl D, Seekins D, Farajallah A; AI266073 Study Group. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate *versus* unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51(2):163-174.

Delpierre C, Hurlupé F, Cuzin L, Balsarin F, Rousselle-Koch B, Grand A, Massip P. Experience of an adherence support for HIV-1 seropositive patients with failure under treatment. *Rev Med Interne* 2003; 24(10):651-658.

DelSol E, Pérez-Elías MJ, Pumares M, Elías L, Moreno A, Rodríguez MA, López D, Muriel A, Pérez C, Sánchez M, Royuela A, Navas E, Dronda F, Hornero I, Casado JL, Iglesias V. ¿Es necesaria la realización de dos medidas independientes de adherencia al tratamiento antirretroviral en consultas con un número importante de pacientes con infección por VIH?. X Congreso SEISIDA. San Sebastián, España, 2007 [Abstract P6.3].

den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, Pakker NG, Reiss P, Danner SA, Weverling GJ, Lange JM. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14(18):2895-2902.

Dieleman JP, Sturkenboom MC, Wit FW, Jambroes M, Mulder JW, Ten Veen JH, Juttman J, Stricker BH, Lange JM, Van Der Ende ME; AIDS Therapy Evaluation, The Netherlands Study Group (ATHENA). Low risk of treatment failure after substitution of nevirapine for protease inhibitors among human immunodeficiency virus-infected patients with virus suppression. *J Infect Dis* 2002; 185(9):1261-1268.

Duran S, Savès M, Spire B, Cailleton V, Sobel A, Carrieri P, Salmon D, Moatti JP, Leport C; APROCO Study Group. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15 (8):2441-2444.

Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, Lackey P, Katlama C, Young B, Yau L, Sutherland-Phillips D, Wannamaker P, Vavro C, Patel L, Yeo J, Shaefer M; KLEAN study team. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir *versus* lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006; 368(9534):476-482.

Escobar I, Campo M, Martin J, Fernández-Shaw C, Pulido F, Rubio R. Factors affecting patient adherence to highly active antiretroviral therapy. *Ann Pharmacother* 2003; 37(6):775-781.

Escobar I, Knobel H, Polo R, Ortega L, Martin-Conde MT, Casado JL, Codina C, Fernandez J, Galindo MJ, Ibarra O, Llinas M, Miralles C, Riera M, Fumaz CR, Segador A, Segura F, Segura F. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2008 (Actualización junio de 2008). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 03-02-2009].

European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Noviembre de 2009. Disponible en: <http://www.eacs.eu/guide/index.htm> [consulta: 06-12-2009].

Fauci AS. The human immunodeficiency virus: Infectivity and mechanisms of pathogenesis. Science 1988; 239(4840):617-622.

Fauci AS. Multifactorial nature of human immunodeficiency virus disease: implications for therapy. Science 1993; 262(5136):1011-1018.

Fauci AS, Lane HC. Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: SIDA y procesos relacionados. En: Harrison Principios de Medicina Interna, 17<sup>a</sup> edición. McGraw-Hill; 2008. Disponible en: <http://www.accessmedicine.com> [consulta: 26-10-2009].

Freeman RC, Rodriguez GM, French JF. Compliance with AZT treatment regimen of HIV-seropositive injection drug users: a neglected issue. AIDS Educ Prev 1996; 8(1):58-71.

Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Ferrer MJ, López-Blázquez R, Negredo E, Paredes R, Gómez G, Clotet B. Sustained antiretroviral treatment adherence in survivors of the pre-HAART era: attitudes and beliefs. AIDS Care 2008; 20(7):796-805.

Furler MD, Einarson TR, Walmsley S, Millson M, Bendayan R. Polypharmacy in HIV: impact of data source and gender on reported drug utilization. AIDS Patient Care STDS 2004; 18(10):568-586.

Fuster Ruiz de Apodaca MJ, Fuster Ruiz de Apodaca R. La adherencia al tratamiento antirretroviral desde la perspectiva del paciente: el papel del farmacéutico del hospital. En: Ventura Cerdá JM, Escobar Rodríguez, I. 6º Seminario de Atención Farmacéutica. Madrid. Gáficas Enar, S.A. 2006. p33-50.

Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK; Study 934 Group. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006; 354(3):251-260.

Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, Coakley DF, Lu B, Toole JJ, Cheng AK; 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292(2):191-201.

Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, Cummins LB, Arthur LO, Peeters M, Shaw GM, Sharp PM, Hahn BH. Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature* 1999; 397(6718):436-441.

Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, Scott V, Woodward C. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care* 2000; 12(4):387-398.

García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé J, Cayla J. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30(1):105-110.

García Díaz B. Medición de la adherencia al tratamiento antirretroviral. Tema 5. Curso virtual de atención farmacéutica al paciente VIH 2005. Disponible en: <http://www.spainconsulting.com/sefh/cursos/curso1/temario.php>. [consulta: 04-03-2007].

Gatell J, Salmon-Ceron D, Lazzarin A, Van Wijngaerden E, Antunes F, Leen C, Horban A, Wirtz V, Odeschoo L, Van den Dungen M, Gruber C, Ledesma E; SWAN Study Group. Efficacy and safety of atazanavir-based highly active antiretroviral therapy in patients with virologic suppression switched from a stable, boosted or unboosted protease inhibitor treatment regimen: the SWAN Study (A1424-097) 48-week results. *Clin Infect Dis* 2007; 44(11):1484-1492.

Gathe J, de Silva BA, Loufty M, Podzamczar D, Rubio R, Gibbs S, Marsh T, Naylor C, Fredrick L, Bernstein B. Study M05-730 primary efficacy results at week 48: phase 3, randomized, open-label study of lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablets once-daily (QD) *versus* twice-daily (BID), coadministered with tenofovir DF (TDF) + emtricitabine (FTC) in antiretroviral-naïve (ARV) HIV-1 infected subjects. 15<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, 2008 [Abstract 775].

Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23(5):386-395.

Godin G, Côté J, Naccache H, Lambert LD, Trottier S. Prediction of adherence to antiretroviral therapy: a one-year longitudinal study. *AIDS Care* 2005; 17(4):493-504.

Goedken AM, Herman RA. Once-daily abacavir in place of twice-daily administration. *Ann Pharmacother* 2005; 39(7-8):1302-1308.

Golin CE, Liu H, Hays RD, Miller LG, Beck CK, Ickovics J, Kaplan AH, Wenger NS. A prospective study of predictors of adherence to combination antiretroviral medication. *J Gen Intern Med* 2002; 17(10):756-765.

Gordillo V, del Amo J, Soriano V, González-Lahoz J. Sociodemographic and psychologic variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13(13):1763-1769.

Gross R, Yip B, Lo Re V 3rd, Wood E, Alexander CS, Harrigan PR, Bangsberg DR, Montaner JS, Hogg RS. A simple, dynamic measure of antiretroviral therapy adherence predicts failure to maintain HIV-1 suppression. *J Infect Dis* 2006 15; 194(8):1108-1114.

Grossberg R, Zhang Y, Gross R. A time-to-prescription-refill measure of antiretroviral adherence predicted changes in viral load in HIV. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(10):1107-1110.



Gulick RM. Adherence to antiretroviral therapy: how much is enough? Clin Infect Dis 2006; 43(7):942-944.

Gulick R, Ribaud H, Shikuma C, Lalama C, Schackman B, Meyer W, Squires K, Acosta E, Klingman K, Kuritzkes D. ACTG 5095: zidovudine/lamivudine/abacavir vs. zidovudine/lamivudine + efavirenz vs. zidovudine/lamivudine/abacavir + efavirenz for initial HIV therapy. 45<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, 2005 [Abstract H-416a (slide session)].

Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Squires KE, Meyer WA 3rd, Acosta EP, Schackman BR, Pilcher CD, Murphy RL, Maher WE, Witt MD, Reichman RC, Snyder S, Klingman KL, Kuritzkes DR; AIDS Clinical Trials Group Study A5095 Team. Triple-nucleoside regimens *versus* efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. N Engl J Med 2004; 350(18):1850-1861.

Haddad M, Inch C, Glazier RH, Wilkins AL, Bayoumi A, Rourke S. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. Cochrane Database Syst Rev 2000; (3):CD001442. Updated 9-November-2004.

Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, Brumme CJ, Brumme ZL, Mo T, Alexander CS, Montaner JS. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. J Infect Dis 2005; 191(3):339-347.

Haubrich RH, Little SJ, Currier JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, Johnson D, Dubé MP, Hwang JY, McCutchan JA. The value of patient-reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic response. AIDS 1999; 13(9):1099-1107.

Hawkins T. Impact of once- and twice-daily dosing regimens on adherence and overall safety. AIDS Read 2004; 14(6):320-335.

Herrmann S, McKinnon E, John M, Hyland N, Martinez OP, Cain A, Turner K, Coombs A, Manolikos C, Mallal S. Evidence-based, multifactorial approach to addressing non-adherence to antiretroviral therapy and improving standards of care. *Intern Med J* 2008; 38(1):8-15.

Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula RS, Hardy DJ, Lam MN, Mason KI, Thrasher D, Goetz MB, Stefaniak M. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology* 2002; 59(12):1944-1950.

Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KI, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, Stefaniak M. Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 2004; 18 Suppl 1:S19-25.

Hirschel B, Flepp M, Bucher HC, Zellweger C, Telenti A, Wagners T, Bernasconi E, Ledergerber B; Swiss HIV Cohort. Switching from protease inhibitors to efavirenz: differences in efficacy and tolerance among risk groups: a case-control study from the Swiss HIV Cohort. *AIDS* 2002; 16(3):381-385.

Hogg RS, Heath K, Bangsberg D, Yip B, Press N, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 2002; 16(7):1051-1058.

Howard AA, Arnsten JH, Lo Y, Vlahov D, Rich JD, Schuman P, Stone VE, Smith DK, Schoenbaum EE; HER Study Group. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2002; 16(16):2175-2182.

Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med* 2008; 31(3):213-224.

John M, McKinnon EJ, James IR, Nolan DA, Herrmann SE, Moore CB, White AJ, Mallal SA. Randomized, controlled, 48-week study of switching stavudine and/or

protease inhibitors to combivir/abacavir to prevent or reverse lipoatrophy in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33(1):29-33.

Jordan WC, Jefferson R, Yemofio F, Tolbert L, Conlon V, Carroll H, Green DC, Green A, Green R. Nevirapine plus efavirenz plus didanosine: a simple, safe, and effective once-daily regimen for patients with HIV infection. *J Natl Med Assoc* 2003; 95(12):1152-1157.

Kaletra<sup>®</sup> Ficha técnica. FDA. Fecha de autorización: noviembre de 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021251s018,021906s0071bl.pdf> [consulta: 16-06-2009]

Kappelhoff BS, Huitema AD, van Leth F, Robinson PA, MacGregor TR, Lange JM, Beijnen JH; 2NN Study Group. Pharmacokinetics of nevirapine: once-daily *versus* twice-daily dosing in the 2NN study. *HIV Clin Trials* 2005; 6(5):254-261.

Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A, Clumeck N, Mallolas J, Lafeuillade A, Mamet JP, Beauvais L; AZL30002 European study team. TRIZAL study: switching from successful HAART to Trizivir (abacavir-lamivudine-zidovudine combination tablet): 48 weeks efficacy, safety and adherence results. *HIV Med* 2003; 4(2):79-86.

Katlama C, Stazewsky S, Clumeck N, Arasteh K, Dellamonica P, Molina JM, et al. Successful substitution of protease inhibitors with Sustiva (efavirenz) in patients with undetectable plasma HIV-1 RNA: results of a prospective, randomized, multicenter, openlabel study (DMP 006-027). 13<sup>th</sup> International AIDS Conference. Durban, South Africa, 2000 [Abstract LbPeB7044].

Kerr T, Palepu A, Barness G, Walsh J, Hogg R, Montaner J, Tyndall M, Wood E. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antivir Ther* 2004; 9(3):407-414.

Killingley B, Pozniak A. The first once-daily single-tablet regimen for the treatment of HIV-infected patients. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43(7):427-442.

Kindelan Jaquotot JM, Del Amo Valero J, Martín Ruiz C, Saiz de la Hoya Zamacola P, Pulido Ortega F, Laguna Cuesta F. Tratamiento de la infección por VIH en pacientes con problemática psicosocial. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 Supl 2:19-28.

Kitahata MM, Reed SD, Dillingham PW, Van Rompaey SE, Young AA, Harrington RD, Holmes KK. Pharmacy-based assessment of adherence to HAART predicts virologic and immunologic treatment response and clinical progression to AIDS and death. *Int J STD AIDS* 2004; 15(12):803-810.

Kleeberger CA, Buechner J, Palella F, Detels R, Riddler S, Godfrey R, Jacobson LP. Changes in adherence to highly active antiretroviral therapy medications in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2004; 18(4):683-688.

Kleeberger CA, Phair JP, Strathdee SA, Detels R, Kingsley L, Jacobson LP. Determinants of heterogeneous adherence to HIV-antiretroviral therapies in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 26 (1):82–92.

Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, Gonzalez J, Ruiz I, Kindelan JM, Carmona A, Juega J, Ocampo A; GEEMA Study Group. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16(4):605-613.

Knobel H, Carmona A, Grau S, Pedro-Botet J, Díez A. Adherence and effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Arch Intern Med* 1998; 158(17):1953.

Knobel H, Codina C, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, Gómez-Domingo MR, Arrizabalaga J, Iruin A, Laguna F, Jiménez I, Rubio R, Lluch A, Viciano P. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18(1):27-39.

Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL, Codina C, Fernandez J, Galindo MJ, Ibarra O, Llinas M, Miralles C, Riera M, Fumaz CR, Segador

A, Segura F, Chamorro L. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(4):221-231.

Knobel H, Serrano C, Hernández P, Pavesi M, Díez A. Aceptación, cumplimiento y tolerancia del tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana. *An Med Interna (Madrid)* 1997; 14 (9):445-449.

Kumar AK, Ramachandran G, Kumar P, Kumaraswami V, Swaminathan S. Can urine lamivudine be used to monitor antiretroviral treatment adherence? *Med Gen Med* 2006; 8(4):53.

LaMarca A, Clumeck N, Plettenberg A, Domingo P, Fu K, Craig C, Zhao H, Watson M, Gordon D, Scott T. Efficacy and safety of a once-daily fixed-dose combination of abacavir/lamivudine compared with abacavir twice daily and lamivudine once daily as separate entities in antiretroviral-experienced HIV-1-infected patients (CAL30001 Study). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41(5):598-606.

Lexiva<sup>®</sup> Ficha técnica. FDA. Fecha de autorización: octubre de 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021548s017,022116s0011bl.pdf> [consulta: 16-06-2008].

Loutfy MR, Ackad N, Antoniou T, Baril JG, Conway B, de Wet J, Trottier B, Kovacs CM, Thompson W, Martel AY, Trottier S, Rouleau D, Shafran SD, Rachlis A, Fraser C, Smaill F, Walmsley SL, Tseng AL, Sampalis JS. Randomized controlled trial of once-daily tenofovir, lamivudine, and lopinavir/ritonavir *versus* remaining on the same regimen in virologically suppressed HIV-infected patients on their first PI-containing HAART regimen. *HIV Clin Trials* 2007; 8(5):259-268.

Low-Beer S, Yip B, O'Shaughnessy MV, Hogg RS, Montaner JS. Adherence to triple therapy and viral load response. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 23:360-361.

Luszczynska A, Sarkar Y, Knoll N. Received social support, self-efficacy, and finding benefits in disease as predictors of physical functioning and adherence to antiretroviral therapy. *Patient Educ Couns* 2007; 66(1):37-42.

Lynam I, Catley D, Goggin K, Rabinowitz JL, Gerkovich MM, Williams K, Wright J; MOTIV8. Autonomous regulation and locus of control as predictors of antiretroviral medication adherence. *J Health Psychol* 2009; 14(4):578-586.

Macalino GE, Hogan JW, Mitty JA, Bazerman LB, Delong AK, Loewenthal H, Caliendo AM, Flanigan TP. A randomized clinical trial of community-based directly observed therapy as an adherence intervention for HAART among substance users. *AIDS* 2007; 21(11):1473-1477.

Maggiolo F, Airoidi M, Kleinloog HD, Callegaro A, Ravasio V, Arici C, Bombana E, Suter F. Effect of adherence to HAART on virologic outcome and on the selection of resistance-conferring mutations in NNRTI- or PI-treated patients. *HIV Clin Trials* 2007; 8(5):282-292.

Maggiolo F, Ravasio L, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Arici C, Airoidi M, Suter F. Similar adherence rates favor different virologic outcomes for patients treated with nonnucleoside analogues or protease inhibitors. *Clin Infect Dis* 2005; 40(1):158-163.

Maggiolo F, Ripamonti D, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Arici C, Ravasio L, Suter F. Once-a-day therapy for HIV infection: a controlled, randomized study in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2003; 8(4):339-346. (b)

Maggiolo F, Ripamonti D, Ravasio L, Gregis G, Quinzan G, Callegaro A, Arici C, Suter F. Outcome of 2 simplification strategies for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2003;37 (1):41-49. (a)

Maitland D, Jackson A, Osorio J, Mandalia S, Gazzard BG, Moyle GJ; Epivir-Ziagen (EZ) Switch Study Team. Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the

once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. *HIV Med.* 2008; 9(8):667-672.

Mallolas J, Podzamczar D, Domingo P, Clotet B, Ribera E, Gutiérrez F. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir (LPV/r) to boosted atazanavir (ATV/r) in patients with virologic suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the AZATIP study. 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 2007 [Abstract WEPEB117LB].

Mansoor LE, Dowse R. Medicines information and adherence in HIV/AIDS patients. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(1):7-15.

Markowitz M, Hill-Zabala C, Lang J, DeJesus E, Liao Q, Lanier ER, Davis EA, Shaefer M; for the ESS40013 Study Team. Induction with abacavir/lamivudine/zidovudine plus efavirenz for 48 weeks followed by 48-week maintenance with abacavir/lamivudine/zidovudine alone in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39(3):257-264.

Markowitz M, Simon V, Vasan S, Louie M, Hurley A, Rowe L, Hogan C. 48-week results of an atazanavir-based QD regimen in patients switching from BID pi-based HAART. *Antivir Ther* 2003; 8 (Suppl.1): abstract no. 543.

Martin S, Wolters PL, Calabrese SK, Toledo-Tamula MA, Wood LV, Roby G, Elliott-DeSorbo DK. The Antiretroviral Regimen Complexity Index. A novel method of quantifying regimen complexity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(5):535-544.

Martín-Sánchez V, Ortega-Valín L, Pérez-Simón MR, Mostaza-Fernández JL, Ortiz de Urbina-González JJ, Rodríguez-María M, Carro-Fernández JA, Cuevas-González MJ, Alcoba-Leza M; Grupo de Trabajo sobre Adhesión a TARGA en la provincia de León. Factores predictores de no adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20(10):491-497.

Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Riera M, Pedrol E, Force L, Llibre JM, Segura F, Richart C, Cortés C, Javaloyas M, Aranda M, Cruceta A, de Lazzari E, Gatell JM; Nevirapine, Efavirenz, and Abacavir (NEFA) Study Team. Substitution of nevirapine, efavirenz, or abacavir for protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003; 349(11):1036-1046.

Martínez E, Arnaiz JA, Podzamczar D, Dalmau D, Ribera E, Domingo P, Knobel H, Leyes M, Pedrol E, Force L, de Lazzari E, Gatell JM. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. *AIDS* 2007; 21(3):367-369.

Mehta S, Moore RD, Graham NM. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. *AIDS* 1997; 11(14):1665-1670.

Melbourne KM, Geletko SM, Brown SL, Willey-Lessne C, Chase S, Fisher A. Medication adherence in patients with HIV infection: a comparison of two measurement methods. *AIDS Read* 1999; 9(5):329-338.

Mellins CA, Kang E, Leu CS, Havens JF, Chesney MA. Longitudinal study of mental health and psychosocial predictors of medical treatment adherence in mothers living with HIV disease. *AIDS Patient Care STDS* 2003; 17(8):407-416.

Merenstein DJ, Schneider MF, Cox C, Schwartz R, Weber K, Robison E, Gandhi M, Richardson J, Plankey MW. Association between living with children and adherence to highly active antiretroviral therapy in the Women's Interagency HIV Study. *Pediatrics* 2008; 121(4):e787-793.

Merenstein D, Schneider MF, Cox C, Schwartz R, Weber K, Robison E, Gandhi M, Richardson J, Plankey MW. Association of child care burden and household composition with adherence to highly active antiretroviral therapy in the Women's Interagency HIV Study. *AIDS Patient Care STDS* 2009; 23(4):289-296.



Miller LG, Huffman HB, Weidmer BA, Hays RD. Patient preferences regarding antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2002; 13(9):593-601. (b)

Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM, Ma Y, Kaplan AH, Wenger NS. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 2002; 17(1):1-11. (a)

Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Ye Z, Beck CK, Kaplan AH, Wenger NS. Knowledge of antiretroviral regimen dosing and adherence: a longitudinal study. *Clin Infect Dis* 2003; 36(4):514-518.

Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P, Wilson K, Buchan I, Gill CJ, Cooper C. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med* 2006; 3(11):e438.

Modrzejewski KA, Herman RA. Emtricitabine: a once-daily nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Ann Pharmacother* 2004; 38(6):1006-1014.

Molina JM. Efficacy and safety of once-daily regimens in the treatment of HIV infection. *Drugs*. 2008; 68(5):567-578.

Molina JM, Journot V, Furco A, Palmer P, De Castro N, Raffi F, Morlat P, May T, Rancinan C, Chêne G; Montana (ANRS 091) Study Group. Five-year follow up of once-daily therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz (Montana ANRS 091 trial). *Antivir Ther* 2007; 12(3):417-422. (a)

Molina JM, Journot V, Morand-Joubert L, Yéni P, Rozenbaum W, Rancinan C, Fournier S, Morlat P, Palmer P, Dupont B, Goujard C, Dellamonica P, Collin F, Poizot-Martin I, Chene G; ALIZE (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 099) Study Team. Simplification therapy with once-daily emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-1-infected adults with viral suppression receiving a protease inhibitor-based regimen: a randomized trial. *J Infect Dis* 2005; 191(6):830-839.

Molina JM, Podsadecki TJ, Johnson MA, Wilkin A, Domingo P, Myers R, Hairrell JM, Rode RA, King MS, Hanna GJ. A lopinavir/ritonavir-based once-daily regimen results in better compliance and is non-inferior to a twice-daily regimen through 96 weeks. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007; 23(12):1505-1514. (b)

Montaner JS, Schutz M, Schwartz R, Jayaweera DT, Burnside AF, Walmsley S, Saag MS. Efficacy, safety and pharmacokinetics of once-daily saquinavir soft-gelatin capsule/ritonavir in antiretroviral-naïve, HIV-infected patients. *Med Gen Med* 2006; 8(2):36.

Montessori V, Heath KV, Yip B, Hogg RS, O'shaughnessy MV. Predictors of adherence with triple combination antiretroviral therapy. 7<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000 [Abstract 72].

Moore DM, Hogg RS, Yip B, Wood E, Tyndall M, Braitstein P, Montaner JS. Discordant immunologic and virologic responses to highly active antiretroviral therapy are associated with increased mortality and poor adherence to therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40:288–293.

Moralejo L, Ines S, Marcos M, Fuertes A, Luna G. Factors influencing adherence to highly active antiretroviral therapy in Spain. *Curr HIV Res* 2006; 4(2)221-227.

Moyle G. The Assessing Patients' Preferred Treatments (APPT-1) study. *Int J STD AIDS* 2003; 14 Supl 1:34-36.

Moyle G, Girard JM, Andrade J, Salvato P, Bogner J, Hay P, Santos I, Astier L, Pans M, Biguenet S, Antinori A ; The ReAL Study Group. Continuation of BID boosted PI vs. switch to once-daily ATV/RTV for the management of lipodystrophy: 48 week primary analysis of the 96 week multicenter, open-label, randomized, prospective ReAL study. 17<sup>th</sup> International AIDS Conference. Mexico DF, 2008 [Abstract MOPDB103].

Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, Tuldrà A, Rovira T, Viladrich C, Bayés R, Burger DM, Negredo E, Clotet B; SERAD Validation Team. Assessing self-reported adherence to HIV therapy by questionnaire: The SERAD (self-reported adherence) study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23(10):1166-1175.

Murphy DA, Greenwell L, Hoffman D. Factors associated with antiretroviral adherence among HIV-infected women with children. *Women Health* 2002; 36(1):97-111.

Murri R, Marcotullio S, Lupoli P, von Schloesser F. Is "once-daily" regimen a key strategy for improving adherence to antiretroviral regimens? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42(2):259-260.

Nachea JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med* 2007; 146(8):564-573.

Nahvi S, Cooperman NA. The need for smoking cessation among HIV-positive smokers. *AIDS Educ Prev* 2009; 21(3 Suppl):14-27.

Negredo E, Bonjoch A, Clotet B. Benefits and concerns of simplification strategies in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58(2):235-242.

Negredo E, Cruz L, Paredes R, Ruiz L, Fumaz CR, Bonjoch A, Gel S, Tuldrà A, Balagué M, Johnston S, Arnó A, Jou A, Tural C, Sirera G, Romeu J, Clotet B. Virological, immunological, and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002; 34(4):504-510. (a)

Negredo E, Miró O, Garrabou G, Moren C, Cardellach F, Puig J, Estany C, Rodríguez-Santiago B, Masabeu A, Force L, Barrufet P, Cucurull J, Domingo P, Villaverde CA, Pérez-Álvarez N, Clotet B. Lopinavir-ritonavir plus nevirapine as a strategy to improve nucleoside-related mitochondrial toxicity in chronically treated HIV-infected patients:

48 week follow-up of MULTINEKA study. 17<sup>th</sup> International AIDS Conference. Mexico DF, 2008 [Abstract THPE0157].

Negredo E, Moltó J, Muñoz-Moreno JA, Pedrol E, Ribera E, Viciano P, Galindos MJ, Miralles C, Burger D, Rodríguez Fumaz C, Puig J, Gel S, Rodríguez E, Videla S, Ruiz L, Clotet B. Safety and efficacy of once-daily didanosine, tenofovir and nevirapine as a simplification antiretroviral approach. *Antivir Ther* 2004; 9(3):335-342.

Negredo E, Ribalta J, Paredes R, Ferré R, Sirera G, Ruiz L, Salazar J, Reiss P, Masana L, Clotet B. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002; 16(10):1383-1389. (b)

Nieuwkerk PT, Oort FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4):445-448.

Nieuwkerk PT, Sprangers MA, Burger DM, Hoetelmans RM, Hugen PW, Danner SA, van Der Ende ME, Schneider MM, Schrey G, Meenhorst PL, Sprenger HG, Kauffmann RH, Jambroes M, Chesney MA, de Wolf F, Lange JM; ATHENA Project. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med* 2001; 161(16):1962-1968.

Nilsson Schönnesson L, Williams ML, Ross MW, Bratt G, Keel B. Factors associated with suboptimal antiretroviral therapy adherence to dose, schedule, and dietary instructions. *AIDS Behav* 2007; 11(2):175-183.

ONUSIDA: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA. UNAIDS Julio 2008. Disponible en: <http://www.unaids.org> [consulta: 19-07-2009].

Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, Furrer H, Chave JP, Yerly S, Bisset LR, Fischer M, Vernazza P, Bernasconi E, Battegay M, Ledergerber B, Günthard H, Howe C, Weber R,

Perrin L; Swiss HIV Cohort Study. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine, and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 2002; 185(9):1251-1260.

Ortega Valín L. Adhesión al tratamiento antirretroviral: una actualización. Tema 8. II Curso virtual de atención farmacéutica al paciente VIH 2002. Disponible en: <http://sefh.interguias.com/curso5/temario.php> [consulta: 04-03-2007].

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med 2005; 353(5):487-497.

Palepu A, Tyndall MW, Joy R, Kerr T, Wood E, Press N, Hogg RS, Montaner JS. Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: the role of methadone maintenance therapy. Drug Alcohol Depend 2006; 84(2):188-194.

Panel de expertos de GESIDA y PNS. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

Panel de expertos de GESIDA, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Recomendaciones de GESIDA / PNS / AEEH sobre tratamiento y manejo del paciente adulto coinfectado por VIH y virus de las hepatitis A, B Y C (Septiembre de 2009). Disponible en: <http://www.msc.es>; <http://www.gesida.seimc.org> [consulta: 07-09-2009].

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. December 1, 2009; 1-161. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf> [consulta: 06-12-2009].

Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, Gardner EM. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 48(4):484-488.

Parienti JJ, Massari V, Descamps D, Vabret A, Bouvet E, Larouzé B, Verdon R. Predictors of virologic failure and resistance in HIV-infected patients treated with nevirapine- or efavirenz-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38(9):1311-1316.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.

Paterson D, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C, Wagener M, Singh N. How much adherence is enough? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMS-Caps. 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL, 1999 [Abstract 92].

Petersen ML, Wang Y, van der Laan MJ, Guzman D, Riley E, Bangsberg DR. Pillbox organizers are associated with improved adherence to HIV antiretroviral therapy and viral suppression: a marginal structural model analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 45(7):908-915.

Planas A, Garriga MR, Redondo S, Suñé JM, Quintana S, Pla R. Adherencia al tratamiento antirretroviral y variables relacionadas. 54º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Zaragoza, 2009 [Abstract 372].

Podsadecki TJ, Rode RA, Naylor C, Cohen D, Marsh T. Adherence with lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablet and soft-gel capsule (SGC)-based antiretroviral regimens and predictors of early treatment compliance. 9<sup>th</sup> International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, 2008 [Abstract P-170]. Disponible en: <http://www.jiasociety.org/content/11/S1/P170> [consulta: 30-10-2009]. (a)

Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. "White coat compliance" limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2008; 9(4):238-246. (b)

Podzamczer D, Ferrer E, Consiglio E, Gatell JM, Perez P, Perez JL, Luna E, González A, Pedrol E, Lozano L, Ocaña I, Llibre JM, Casiró A, Aranda M, Barrufet P, Martínez-Lacasa J, Miró JM, Badía X, Casado A, Lupo S, Cahn P, Maños M, Estela J. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to zidovudine/lamivudine in HIV-infected *naïve* patients (the Combine Study). *Antivir Ther* 2002; 7(2):81-90.

Podzamczer D, Ferrer E, Sanchez P, Gatell JM, Crespo M, Fisac C, Lonca M, Sanz J, Niubo J, Veloso S, Llibre JM, Barrufet P, Ribas MA, Merino E, Ribera E, Martínez-Lacasa J, Alonso C, Aranda M, Pulido F, Berenguer J, Delegido A, Pedreira JD, Lérída A, Rubio R, del Río L; ABCDE (Abacavir *vs.* d4T (stavudine) plus efavirenz) Study Team. Less lipotrophy and better lipid profile with abacavir as compared to stavudine: 96-week results of a randomized study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44(2):139-147.

Podzamczer D, Olmo M, Sanz J, Boix V, Negredo E, Knobel H, Domingo P, Pineda JA, Vilades C, Quero JH, Force L, Lahoz JG, Muñoz P, Llibre JM, Mariño A, Ortega E, Dalmau D, Gatell JM, Antón E, Sola J, Galindo MJ, Pedrol E, Sanz J, Lima JT, Flores J; NODy Study Group. Safety of Switching Nevirapine Twice Daily to Nevirapine Once Daily in Virologically Suppressed Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 50(4):390-396.

Portsmouth SD, Osorio J, McCormick K, Gazzard BG, Moyle GJ. Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med* 2005; 6(3):185-190.

Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Elias MJ, Arranz A, Portilla J, Pasquau J, Iribarren JA, Rubio R, Norton M; OK04 Study Group.

Lopinavir-ritonavir monotherapy *versus* lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. AIDS 2008; 22(8):996-997.

Pulido F, Hernando A. Adherencia y resistencia: nuevos conceptos para la estrategia de tratamiento individualizada. En: González-García J, Moreno S, Rubio R, editores. Infección por VIH 2005. Barcelona. P. Permanyer, S.L. 2006. p99-106.

Pulido F, Ribera E, Moreno S, Muñoz A, Podzamczar D, del Pozo MA, Rivero A, Rodríguez F, Sanjoaquín I, Teira R, Viciano P, Villalonga C, Antela A, Carmena J, Ena J, Gonzalez E, Kindelán JM, Mallolas J, Márquez M, Martínez E. Once-daily antiretroviral therapy: Spanish Consensus Statement. J Antimicrob Chemother 2005; 56(5):808-818.

Pulvirenti J, Goodwin D, Slater L. Simplification of protease inhibitor- containing HAART regimens with abacavir maintains viral suppression and favourable adherence in HIV-1 infected adults (COLA30305). 39<sup>th</sup> Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America. San Francisco, CA, 2001 [Abstract 689].

Real JM, Navarro H, Soler E, Serrano MN, Lapresta C, Abad R. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral. 54º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Zaragoza, 2009 [Abstract 98].

Resolución 14/2003, de 30 de diciembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos, por la que se establecen los procedimientos para el seguimiento y control del programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la red sanitaria de utilización pública de la Comunidad de Madrid.

Resolución 102/2005, de 26 de abril, de la Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos, por la que se establecen las instrucciones para la prescripción y dispensación de hormona de crecimiento a pacientes de la Comunidad de Madrid a través de la Red Sanitaria única de utilización pública.



Resolución 213/2008, de 9 de abril, de la Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos, por la que se incluyen determinados medicamentos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid.

Resolución 869/2008, de 5 de diciembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos, sobre la actualización de la relación de medicamentos incluidos en la Resolución 213/08, por la que se incluyen determinados medicamentos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid.

Resolución 288/2009, de 29 de abril, de la Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos, sobre la actualización de la relación de medicamentos incluidos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid.

Resolución 984/2009, de 25 de noviembre, de la Dirección General de Farmacia y Productos Farmacéuticos, sobre la actualización de la relación de medicamentos incluidos en el programa de asistencia farmacoterapéutica a pacientes externos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria de la Comunidad de Madrid

Reynolds NR, Testa MA, Marc LG, Chesney MA, Neidig JL, Smith SR, Vella S, Robbins GK; Protocol Teams of ACTG 384, ACTG 731 and A5031s. Factors influencing medication adherence beliefs and self-efficacy in persons naive to antiretroviral therapy: a multicenter, cross-sectional study. *AIDS Behav* 2004; 8(2):141-150.

Reynolds NR, Testa MA, Su M, Chesney MA, Neidig JL, Frank I, Smith S, Ickovics J, Robbins GK; AIDS Clinical Trials Group 731 and 384 Teams. Telephone support to improve antiretroviral medication adherence: a multisite, randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47(1):62-68.

Reynolds NR, Testa MA, Su M, Chesney MA, Robbins GK; Protocol Teams of ACTG 384. Baseline predictors of adherence and regimen failure in treatment *naïve* HIVC subjects (ACTG 384). 2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Paris, France, 2003 [Abstract 753].

Ribera E, Aguirrebengoa K, Miralles C, Antela A, Rivero A, Arribas JR. Simplificación del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20 (Supl. 2):48-57.

Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo G, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, Garren KW, George T, Rooney JF, Brizz B, Havlir D, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group 5142 Study Team. A prospective, randomized, Phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection-ACTG 5142. 16<sup>th</sup> International AIDS Conference. Toronto, Canada, 2006 [Abstract THLB 0204].

Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, Smeaton LM, Snyder SW, Pettinelli C, Dubé MP, Fischl MA, Pollard RB, Delapenha R, Gedeon L, van der Horst C, Murphy RL, Becker MI, D'Aquila RT, Vella S, Merigan TC, Hirsch MS; AIDS Clinical Trials Group 384 Team. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2003; 349:2293-2303.

Roca B, Claramonte B, Rovira RE, Edo MT, Ballester R. Adherence to HAART in clinical practice. 13<sup>th</sup> Int Conf AIDS 2000. Durban, South Africa, 2000 [Abstract ThPeB4994].

Roca B, Lapuebla C, Madero J, Beneyto M, Lillo A. Adherence and efficacy of HAART with bid or qd didanosine. 14<sup>th</sup> Int Conf AIDS 2002. Barcelona, Spain, 2002. [Abstract WePeB5815].

Roca B, Lapuebla C, Vidal-Tegedor B. HAART with didanosine once *versus* twice daily: adherence and efficacy. *Int J Infect Dis* 2005; 9(4):195-200.

Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S25-7.

Rodríguez MA, Moreno S, Pérez-Elías MJ, Muriel A, Bermejo T, Delgado L, Prieto S, Casado JL, Moreno A, Dronda F, Antela A. Impact on Adherence of Dosing Schedule: A comparative Study of Simple QD and BID Regimens. 3<sup>rd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Rio de Janeiro, Brasil, 2005 [Abstract WePe12.7C04]. (b)

Rodríguez MA, Pérez-Elías MJ, Pérez C, Sánchez M, Moreno S, Bermejo T. Study of two methods for the measurement of adherence to antiretroviral therapy. 10<sup>th</sup> Congress EAHP. Lisboa, Portugal, 2005 [Abstract H4]. (a)

Rodríguez Torné G, Iranzu Aperte MC, Berrocal Javato MA, Gómez-Serranillo Reus M. Adherencia al tratamiento antirretroviral: Repercusión del número de tomas diarias. OFIL 2007; 17(3):15-20.

Rosenbach KA, Allison R, Nadler JP. Daily dosing of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002; 34(5):686-692.

Ruane P, Lang J, DeJesus E, Berger DS, Dretler R, Rodriguez A, Ward DJ, Lim ML, Liao Q, Reddy S, Clair MS, Vila T, Shaefer MS. Pilot study of once-daily simplification therapy with abacavir/lamivudine/zidovudine and efavirenz for treatment of HIV-1 infection. HIV Clin Trials 2006; 7:229–236.

Rubio R, Carmena J, Asensi V, Echevarría S, Flores J, Ribera E, Tuya MJ, Ocampo A, De la Fuente B, Sepúlveda MA, Moyano B, González-García J. Effect of simplification from protease inhibitors to boosted atazanavir based regimens in real life conditions: final 1 year results of GESIDA 44/04 SIMPATAZ study. 17<sup>th</sup> International AIDS Conference. Mexico DF, 2008 [Abstract TUPE0111].

Rubio R, Martin J, Escobar I, Sabugal G, Alonso JL, Pulido F, Costa JR. Study of the adherence to the high activity antiretroviral treatment (HAART) in a sample of HIV infected patients. 13<sup>th</sup> Int Conf AIDS 2000. Durban, South Africa, 2000 [Abstract ThPeB5002].

Ruiz L, Negredo E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balagué M, Gel S, Bonjoch A, Fumaz CR, Johnston S, Romeu J, Lange J, Clotet B; Spanish Lipodystrophy Group. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with hiv-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27(3):229-236.

Ruiz-Pérez I, Olry de Labry-Lima A, Prada-Pardal JL, Rodríguez-Baño J, Causse-Prados M, López-Ruz MA, Martín-Rico P, del Arco-Jiménez A, Pasquau-Liaño J, de la Torre-Lima J, López-Gómez M, Muñoz-Roca N, Marcos-Herrero M, Muñoz I, Morales-Rojas D. Impact of demographic and psychosocial factors on adherence to antiretroviral treatment. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(6):373-378.

Saag M, Ive P, Heera J, Tawadrous M, DeJesus E, Clumeck N, Cooper D, Horban A, Mohapi L, Mingrone H, Reyes-Teran G, Walmsley S, Hackman F, van der Ryst E, Mayer H. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc *versus* efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine / lamivudine), for the treatment of antiretroviral *naïve* patients infected with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. 4<sup>th</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney, Australia, 2007 [Abstract WESS104].

Samet JH, Libman H, Steger KA, Dhawan RK, Chen J, Shevitz AH, Dewees-Dunk R, Levenson S, Kufe D, Craven DE. Compliance with zidovudine therapy in patients infected with human immunodeficiency virus, type 1: a cross-sectional study in a municipal hospital clinic. *Am J Med* 1992; 92(5):495-502.

Santos J, Palacios R, López M, Gálvez MC, Lozano F, de la Torre J, Ríos MJ, López-Cortés LF, Rivero A, Torres-Tortosa M; Grupo Andaluz para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas. Simplicity and efficacy of a once-daily antiretroviral regimen with didanosine, lamivudine, and efavirenz in *naïve* patients: the VESD study. *HIV Clin Trials* 2005; 6(6):320-328.

Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, Godfrey C, Jahed NC, Myers L, Katzenstein D, Farajallah A, Rooney JF, Ha B, Woodward WC, Koletar SL, Johnson VA, Geiseler PJ, Daar ES; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine *versus* tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009; 361(23):2230-2240.

Schackman BR, Scott CA, Sax PE, Losina E, Wilkin TJ, McKinnon JE, Swindells S, Weinstein MC, Freedberg KA. Potential risks and benefits of HIV treatment simplification: a simulation model of a proposed clinical trial. *Clin Infect Dis* 2007; 45(8):1062-1070.

Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2004; 19(11):1096-1103.

Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Centro Nacional de Epidemiología (CNE) e Instituto de Salud Carlos III (ISCII). Encuesta hospitalaria de pacientes VIH/SIDA. Resultados 2008. Análisis de la evolución 1996-2008. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. Disponible en: <http://www.msc.es/sida> [consulta: 07.11.09].

Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Centro Nacional de Epidemiología (CNE) e Instituto de Salud Carlos III (ISCII). Infección VIH no diagnosticada: Situación en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. Marzo de 2009. Disponible en: <http://www.msc.es/sida> [consulta: 07.11.09].

Sherer RD, Fath MJ, Da Silva BA, Nicolau AM, Miller NL. The importance of potency and durability in HIV patient antiretroviral therapy preferences: A telephone survey. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19:794-802.

Shuter J, Bernstein SL. Cigarette smoking is an independent predictor of nonadherence in HIV-infected individuals receiving highly active antiretroviral therapy. *Nicotine & Tobacco Research* 2008; 10(4):731-736.

Shuter J, Sarlo JA, Kanmaz TJ, Rode RA, Zingman BS. HIV-infected patients receiving lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy achieve high rates of virologic suppression despite adherence rates less than 95%. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45(1):4-8.

Singh N, Squier C, Sivek C, Wagener M, Nguyen MH, Yu VL. Determinants of compliance with antiretroviral therapy in patients with human immunodeficiency virus: prospective assessment with implications for enhancing compliance. *AIDS Care* 1996; 8(3):261-269.

Södergård B, Halvarsson M, Tully MP, Mindouri S, Nordström ML, Lindbäck S, Sönnernborg A, Lindblad AK. Adherence to treatment in Swedish HIV-infected patients. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(6):605-616.

Sommet A, Delpierre C, Cuzin L, Jaafar A, Marchou B, Massip P. Anti-retroviral treatment interruptions in HIV-infected adults: causes, clinical, immunological and virological consequences. *Rev Med Interne* 2003; 24(6):350-357.

Sosnik A, Chiappetta DA, Carcaboso AM. Drug delivery systems in HIV pharmacotherapy: what has been done and the challenges standing ahead. *J Control Release* 2009; 138(1):2-15.

Spire B, Lucas GM, Carrieri MP. Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). *Int J Drug Policy* 2007; 18(4):262-70.

SPNS: Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA. Vigilancia Epidemiológica del SIDA en España. Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización a 31 de diciembre de 2008. Informe Semestral nº 2, año 2008. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid. Disponible en: <http://www.msc.es/sida> [consulta: 19-07-2009].

Staszewski S, Keiser P, Montaner J, Raffi F, Gathe J, Brotas V, Hicks C, Hammer SM, Cooper D, Johnson M, Tortell S, Cutrell A, Thorborn D, Isaacs R, Hetherington S, Steel

H, Spreen W; CNAAB3005 International Study Team. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs. indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: A randomized equivalence trial. JAMA 2001; 285(9):1155-1163.

Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999; 341(25):1865-1873.

Stone VE, Hogan JW, Schuman P, Rompalo AM, Howard AA, Korkontzelou C, Smith DK; HERS STUDY. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. J Acquir Immune Defic Syndr 2001; 28(2):124-131.

Stone VE, Jordan J, Tolson J, Miller R, Pilon T. Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 36(3):808-816.

Swindells S, DiRienzo AG, Wilkin T, Fletcher CV, Margolis DM, Thal GD, Godfrey C, Bastow B, Ray MG, Wang H, Coombs RW, McKinnon J, Mellors JW; AIDS Clinical Trials Group 5201 Study Team. Regimen simplification to atazanavir-ritonavir alone as maintenance antiretroviral therapy after sustained virologic suppression. JAMA 2006; 296(7):806-814.

Tashima KT, Mitty JA. Once-daily therapies for the treatment of HIV infection. Curr HIV/AIDS Rep 2006; 3(2):86-92.

Tornero C, Santamaria A, Gil E. The presence of a caregiving relative implicated in the administration of antiretroviral drug administration improves virologic response. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46(5):658.

Tossing G. Treating hepatitis C in HIV-HCV coinfecting patients. *Infection* 2002; 30(5):329-331.

Trotta MP, Ammassari A, Melzi S, Zaccarelli M, Ladisa N, Sighinolfi L, Mura MS, d'Arminio Monforte A, Antinori A; AdICoNA Study Group. Treatment-related factors and highly active antiretroviral therapy adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 Suppl 3:S128-131.

Tuboi SH, Harrison LH, Sprinz E, Albernaz RK, Schechter M. Predictors of virologic failure in HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy in Porto Alegre, Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(3):324-328.

Tucker JS, Burnam MA, Sherbourne CD, Kung FY, Gifford AL. Substance use and mental health correlates of nonadherence to antiretroviral medications in a sample of patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 2003; 114(7):573-580.

van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, Cahn P, Lalloo UG, van der Westhuizen IP, Malan DR, Johnson MA, Santos BR, Mulcahy F, Wood R, Levi GC, Reboledo G, Squires K, Cassetti I, Petit D, Raffi F, Katlama C, Murphy RL, Horban A, Dam JP, Hassink E, van Leeuwen R, Robinson P, Wit FW, Lange JM; 2NN Study team. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004; 363(9417):1253-1263. (a)

van Leth F, Phanuphak P, Stoes E, Gazzard B, Cahn P, Raffi F, Wood R, Bloch M, Katlama C, Kastelein JJ, Schechter M, Murphy RL, Horban A, Hall DB, Lange JM, Reiss P. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy-naïve patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004; 1(1):e19. (b)

Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Escobar Rodríguez I, Ibarra Barrueta O, Ortega Valín L, Morales González JM, Cotarelo Suárez M; estudio ARPAS (II). Preferences,



satisfaction and compliance with antiretroviral treatment: ARPAS study (II). *Farm Hosp* 2007; 31(6):340-352.

Viciano P, Rubio R, Ribera E, Knobel H, Iribarren JA, Arribas JR, Pérez-Molina JA; Investigadores del Estudio CUVA. Longitudinal study on adherence, treatment satisfaction, and effectiveness of once-daily *versus* twice-daily antiretroviral therapy in a Spanish cohort of HIV-infected patients (CUVA study). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(3):127-134.

Viswanathan H, Anderson R, Thomas J 3rd. Evaluation of an antiretroviral medication attitude scale and relationships between medication attitudes and medication nonadherence. *AIDS Patient Care STDS* 2005; 19(5):306-316.

Wagner GJ. Predictors of antiretroviral adherence as measured by self-report, electronic monitoring, and medication diaries. *AIDS Patient Care STDS* 2002; 16(12):599-608.

Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, Johnson M, Johnson D, Lalonde R, Japour A, Brun S, Sun E; M98-863 Study Team. Lopinavir-ritonavir *versus* nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346(26):2039-2046.

Walmsley S, Ruxrungtham K, Slim J, Ward D, Larson P, Raffi F. Saquinavir/r (SQV/r) BiD *versus* lopinavir/r (LPV/r) BiD, plus emtricitabine/tenofovir (FTC/TDF) QD as initial therapy in HIV-1 infected patients: the GEMINI study. 11<sup>th</sup> European AIDS Conference. Madrid, Spain, 2007 [Abstract PS1/4].

Weiss JJ, Gorman JM. Psychiatric behavioral aspects of comanagement of hepatitis C virus and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep* 2006; 3(4):176-181.

Wendel CS, Mohler MJ, Kroesen K, Ampel NM, Gifford AL, Coons SJ. Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic. *Ann Pharmacother* 2001; 35(9):1010-1015.

Wilson KJ, Doxanakis A, Fairley CK. Predictors for non-adherence to antiretroviral therapy. *Sex Health* 2004; 1(4):251-257.

Wolf MS, Davis TC, Osborn CY, Skripkauskas S, Bennett CL, Makoul G. Literacy, self-efficacy, and HIV medication adherence. *Patient Educ Couns* 2007; 65(2):253-260.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4<sup>+</sup> cell count is 0.200 to 0.350 x 10<sup>9</sup> cells/L. *Ann Intern Med* 2003; 139(10):810-816.

Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. The impact of adherence on CD4 cell count responses among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:261-268.

Wood R, Phanuphak P, Cahn P, Pokrovskiy V, Rozenbaum W, Pantaleo G, Sension M, Murphy R, Mancini M, Kelleher T, Giordano M. Long-term efficacy and safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 36(2):684-692.

World Health organization (WHO). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: WHO; 2003.

Zerit<sup>®</sup> XR Ficha técnica. FDA. Fecha de autorización: 19 de enero de 2005. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/21453s004lbl.pdf> [consulta: 16-06-2008].

***Anexos***

**Anexo I. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital  
Universitario Ramón y Cajal de Madrid**

 SaludMadrid	<b>Hospital Universitario Ramón y Cajal</b> Comité Ético de Investigación Clínica	 <b>Comunidad de Madrid</b>
--	--	--

Dra. M<sup>a</sup>. ANGELES GALVEZ MÚGICA, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

**CERTIFICA**

Que el Comité Ético de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Título:

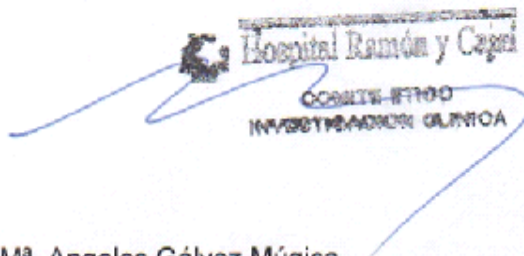
**Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias.**

Investigador/a Principal: Dr/Dra. **Marina Sánchez Cuervo**

Servicio: **Farmacia**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 10 de Mayo de 2006

  
 **Hospital Ramón y Cajal**  
**COMITÉ ÉTICO**  
**INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Fdo.: Dra. M<sup>a</sup>. Angeles Gálvez Múgica  
Secretaria del CEIC.

**Anexo II. Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado**

**ESTUDIO OBSERVACIONAL**

**HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO  
INFORMADO**

**Título del estudio: “ADHERENCIA A TRATAMIENTOS  
ANTIRRETROVIRALES SIMPLES EN UNA O DOS TOMAS DIARIAS”**

**Investigador principal: Marina Sánchez Cuervo. Servicio de Farmacia. 913368057.  
Centro: Hospital Ramón y Cajal.**

***INTRODUCCIÓN***

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio en el que se le propone participar. Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

Su participación es voluntaria y puede revocar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere la relación médico-paciente ni se produzca perjuicio en sus cuidados médicos. En caso de retirar el consentimiento para participar en el estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de un nuevo análisis.

***FUNDAMENTO***

El estudio que se va a llevar a cabo tiene el fin de evaluar la adherencia al tratamiento antirretroviral según los distintos esquemas de combinación de fármacos disponibles en el mercado. Uno de los principales factores que influye en la eficacia del tratamiento del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida es la adherencia terapéutica al tratamiento. La toma correcta de los medicamentos garantiza el mantenimiento de niveles óptimos de fármaco en sangre, lo que es esencial debido a las especiales características virológicas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Cuando existen concentraciones en sangre menores a las adecuadas de los fármacos antirretrovirales, el virus puede multiplicarse y desarrollar resistencias. Esto puede dar lugar al fracaso del tratamiento.

El objetivo final del estudio es evaluar si la toma de la medicación una sola vez al día, independientemente del número de comprimidos que se ingieran, se asocia a un mejor cumplimiento del tratamiento comparándolo con la toma de medicación dos veces al día. Para ello se va a realizar una recogida de sus datos demográficos, datos clínicos de su enfermedad y registros de recogida de medicación en el Servicio de Farmacia con el fin de compararlos con los de otros pacientes en tratamiento antirretroviral igual o distinto al suyo. Para la recogida de los datos sociales-culturales se realizará una encuesta con ayuda del farmacéutico.

Cualquier nueva información referente a los fármacos y combinaciones de fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación, le será comunicada.

**CONFIDENCIALIDAD**

Todos los datos recogidos para el estudio, procedentes de su Historia Clínica o facilitados por usted mismo, serán tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. Debe saber que tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de los mismos en cualquier momento.

Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio serán objeto de comprobación. Esta comprobación se hará por el Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores principales del estudio. Así mismo, en caso de dudas respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del hospital.

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Nombre:** Dra. M. Sánchez Cuervo

**Fecha:**

**Fecha:**

<p><b>Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente</b></p>
---



**CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO: Copia para el paciente**

**Título del Estudio: “ADHERENCIA A TRATAMIENTOS  
ANTIRRETROVIRALES SIMPLES EN UNA O DOS TOMAS DIARIAS”**

**Código de protocolo: 030/06**

Yo (nombre y apellidos)

.....  
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

Dra. Marina Sánchez Cuervo

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA :

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA :

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Dra. M. Sánchez Cuervo

***CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO: Copia para el investigador***

**Título del Estudio: “ADHERENCIA A TRATAMIENTOS  
ANTIRRETROVIRALES SIMPLES EN UNA O DOS TOMAS DIARIAS”**

**Código de protocolo: 030/06**

Yo (nombre y apellidos)

.....  
He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

Dra. Marina Sánchez Cuervo

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

FECHA:

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FECHA:

FIRMA DEL INVESTIGADOR

Dra. M. Sánchez Cuervo

**Anexo III. Encuesta del grupo GEEMA**

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

1. Hospital: Ramón y Cajal      2. Colaborador de adherencia:  
3. Iniciales paciente:      4. N°HISTORIA:      5. Fecha:

El contenido íntegro de este cuestionario tiene carácter absolutamente confidencial. Este cuestionario deberá ser rellenado con la ayuda de un colaborador de adherencia al hospital.

6. EDAD: \_\_\_\_\_

7. SEXO: Hombre ☐ Mujer ☐

8. ESTADO CIVIL: Casado ☐ Soltero ☐ Separado ☐ Viudo ☐ Pareja Estable ☐

9. ¿TIENE HIJOS?: Sí ☐ No ☐

10. NIVEL DE ESTUDIOS: Ninguno ☐ Educación Básica ☐ Formación Profesional ☐  
Bachillerato (BUP) ☐ Estudios Universitarios ☐

11. EN LA ACTUALIDAD. ¿CONSUME ALGUNAS DE LAS SIGUIENTES SUSTANCIAS?  
SEÑALE AL LADO DE CADA SUSTANCIA CON QUÉ FRECUENCIA LA TOMA: a diario,  
ocasionalmente, semanalmente, otras.

Tabaco: \_\_\_\_\_ Alcohol: \_\_\_\_\_ Especifique qué tipo de bebidas: \_\_\_\_\_

Cannabis / Hachis: \_\_\_\_\_ Drogas de diseño: \_\_\_\_\_

Cocaína: \_\_\_\_\_ Heroína: \_\_\_\_\_ Metadona: \_\_\_\_\_

Ninguna: \_\_\_\_\_ Otras: \_\_\_\_\_ ¿Cuáles?

12. ¿COMPARTE DOMICILIO? Si ☐ Especifique: Familia , pareja , amigos , otros  
¿Cuáles? \_\_\_\_\_ NO ☐

13. ¿CONOCEN LAS PERSONAS CON LAS QUE CONVIVE QUE ES VIH +?

Si ☐ NO ☐ SOLO ALGUNOS ☐ ¿RECIBE APOYO DE LOS QUE LO SABEN? Si ☐ NO ☐

14. ¿HAY ALGUNA OTRA PERSONA VIH + EN SU DOMICILIO? Si ☐ NO ☐

15. ¿PUEDE HABLAR CON NORMALIDAD SOBRE SU ENFERMEDAD EN SU AMBIENTE  
FAMILIAR? Si ☐ NO ☐ SOLO CON ALGUNOS ☐

16. PRINCIPALES CONFLICTOS EN EL NÚCLEO DE CONVIVENCIA: Económico – laboral ☐

Consumo de drogas ☐ Falta de comunicación ☐ Ninguno ☐ Otros ☐

¿Cuáles? \_\_\_\_\_

17. SITUACIÓN LABORAL: Trabajo ☐ Paro ☐ Pensionista ☐ Otros ☐

¿Cuáles? \_\_\_\_\_

18. EN CASO DE QUE TRABAJE. ¿CONOCEN SUS COMPAÑEROS SU INFECCIÓN VIH?

Si ☐ NO ☐ SOLO ALGUNOS ☐ ¿RECIBE APOYO DE LOS QUE LO SABEN? Si ☐ NO ☐

19. ¿CONOCEN SUS AMIGOS SU INFECCIÓN VIH? Si ☐ NO ☐ SOLO ALGUNOS ☐

¿RECIBE APOYO DE LOS QUE LO SABEN? Si ☐ NO ☐

20. ¿EN SU GRUPO DE AMIGOS HAY ALGUNO QUE TENGA EL VIH? Si ☐ NO ☐

21. ¿DE CUAL DE LOS SIGUIENTES GRUPOS RECIBE MÁS AYUDA PARA SEGUIR EL  
TRATAMIENTO? Médico ☐ Familia ☐ Especifique: \_\_\_\_\_ Amigos ☐ Compañeros de  
trabajo ☐ Otros ☐ Especifique: \_\_\_\_\_ Ninguno ☐

**Anexo IV. Hoja de Recogida de Datos**

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

Estudio: Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias.

CÓDIGO: 030/06

**VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS**

- Fecha de nacimiento:
- Edad:
- Género (Mujer/Hombre):
- Vía de transmisión (ADVP, contacto homo/bisexual, contacto heterosexual, transfusión sanguínea, hemofilia, transmisión vertical, otros o desconocida):
- ADVP (sí/no):
- Estado civil (casado, soltero, separado/divorciado, viudo, pareja estable):
- Tener hijos (sí/no):
- Nivel de estudios (ninguno, educación básica, formación profesional, bachillerato, estudios universitarios):
- Consumo de sustancias tóxicas (tabaco, alcohol, cannabis, drogas de diseño, cocaína, heroína, metadona, otros):
- Convivencia familiar (solo/acompañado):
- Apoyo familiar:
- Conflictos en el núcleo de convivencia (ninguno, económico-laboral, consumo de drogas, falta de comunicación, otros):
- Situación laboral (trabajo, paro, pensionista, otros):
- Apoyo social:

**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS**

Estudio: Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias.

CÓDIGO: 030/06

**VARIABLES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD**

- Estadio de la enfermedad: A (A1,A2,A3), B (B1,B2,B3), C (C1,C2,C3):
- SIDA previo (sí/no):
- Tiempo de enfermedad:
- Tiempo en tratamiento antirretroviral:
- Tiempo en tratamiento con el régimen actual:
- Número de líneas de tratamiento previas:
- Número de fármacos previos:

**CARGA VIRAL PLASMÁTICA**

Fecha	Log <sub>10</sub> copias/mL

**RECuento DE LINFOCITOS T CD4+**

Fecha	Células/ $\mu$ L

## Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Estudio: Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias.

CÓDIGO: 030/06

## TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

- BID/QD:
- Fármacos:

[illegible]



Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

CÓDIGO: 030/06

Estudio: Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA ADHERENCIA (dispensaciones del Servicio de Farmacia)									
Fecha dispensación									
% Adherencia									
Fecha dispensación									
% Adherencia									
Fecha dispensación									
% Adherencia									
Fecha dispensación									
% Adherencia									

ADHERENCIA MEDIA:

ADHERENCIA > 95 % (S/N):

Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

CÓDIGO: 030/06

Estudio: Adherencia a tratamientos antirretrovirales simples en una o dos tomas diarias.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA ADHERENCIA (registro del cuestionario del Servicio de Enfermedades Infecciosas)									
Fecha									
% Adherencia									
Fecha									
% Adherencia									
Fecha									
% Adherencia									
Fecha									
% Adherencia									

ADHERENCIA MEDIA:

ADHERENCIA > 95 % (S/N):